

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

Patent  
Language English  
Accession Number 1994:173508  
Reference Number 120:173508

Caplus Answer Number 11 - © 1999 ACS

Title Preparation and formulation of 2-(2-pyridylmethylthio)benzimidazole derivatives and analogs as antiulcer agents

Inventor Name Katano, Kyoaki; Ogino, Hiroko; Matsushashi, Yuji; Hiranuma, Toyochi; Tsuruoka, Takashi; Hirano, Fumiya; Yuda, Yasukatsu; Nishio, Motohiro; Machinami, Tomoya; et al.

Patent Assignee Meiji Seika Kaisha, Ltd., Japan

Publication Source Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 38 pp.

Identifier-CODEN JKXXAF

Patent Information

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 02049774	A2	19900220	JP 1989-58459	19890310

Priority Application Information

JP 1988-113237	19880510
----------------	----------

Abstract

The title compds. [I; R1-R4 = H, halo, (halo)alkyl, (halo)alkoxy, (un)substituted NH2, N, O, or S-contg. 5- or 6-membered heterocyclic amino; or R3R4 = (CH2)m; m = 2, 3; R5 = OH or its alkali or alk. metal salt, alkoxy, (5-methoxy-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methoxy, (un)substituted NH2; R6 = H, halo, alkyl, alkoxy, acyl; X = N, (un)substituted CNH2; n = 1-3; p = 0-2], useful for treatment of stomach and duodenum ulcers, are prepd. Thus, p-ClC6H4CONHCH(CO2Et)2 was stirred 30 min with EtONa in EtOH under ice-cooling and a soln. of 5-chloromethyl-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]benzimidazole in EtOH added and then the soln. was stirred overnight at room temp. to give a di-Et malonate deriv. The latter was saponified with 1 N aq. NaOH in EtOH to a malonic acid monoethyl ester deriv. which was decarboxylated by heating at 100° under vacuum to give I (R1 = R3 = Me, R2 = OMe, R4 = H, R5 = OEt, R6 = p-ClC6H4CO, X = N, n = 1, p = 0). I (R1 = H, R2 = OMe, R3 = Me, R4 = H, R5 = OH, R6 = p-ClC6H4CO, n = p = 1) at 1 times. 10-5 M in vitro inhibited 94.6 and 96.6% at pH 7.4 and 6.1, resp., H+ + K+-ATPase vs. omeprazole 55.5 and 98.2%, resp. A total of 66 I were prepd. and addnl. 13 I were tested in the above enzyme assay. Tablets and capsules contg. 2 specific I were formulated.

International Patent Classification

International Patent Classification, Main  
C07D235-28

International Patent Classification, Secondary  
C07D401-12; C07D405-00

Graphic

Document Type

Patent

Language

Japanese

Accession Number

1990:478395

Reference Number

⑯ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-49774

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 D 235/28  
401/12  
405/00

識別記号

庁内整理番号

6529-4C  
6742-4C  
6742-4C※

⑬ 公開 平成2年(1990)2月20日

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全38頁)

⑭ 発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体および抗潰瘍剤

⑮ 特 願 平1-58459

⑯ 出 願 平1(1989)3月10日

優先権主張 ⑰ 昭63(1988)5月10日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭63-113237

⑳ 発 明 者 片 野 清 昭 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社  
薬品研究所内

㉑ 発 明 者 荻 野 裕 子 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社  
薬品研究所内

㉒ 発 明 者 松 橋 祐 二 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社  
薬品研究所内

㉓ 出 願 人 明治製菓株式会社 東京都中央区京橋2丁目4番16号

㉔ 代 理 人 弁理士 佐藤 一雄 外2名

最終頁に続く

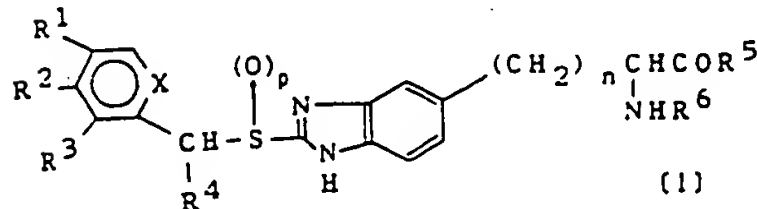
## 明 細 書

### 1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体および抗潰瘍剤

### 2. 特許請求の範囲

1. 下記的一般式(1)で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩。



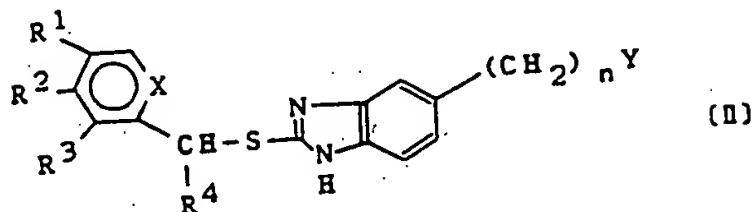
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、同一もしくは異なっているもよくて、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基(ハロゲン原子を含んでもよい)、低級アルコキシ基(ハロゲン原子を含んでもよい)または、式：-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>で表わされる基(R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、同一または異なるもよくて、それぞれ水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して隣接窒素原子と共に場合によりさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含むことのある5もしくは6員環を形成してもよい)を示し、あるいはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は両者が互いに結合して式：-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-で表わされる基(mは2または3を示す)を形成してもよく、R<sup>5</sup>は水酸基、O-Mで表わされる基(Mはアルカリ金属またはアルカリ土類金属を示す)、低級アルコキシ基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシ基、または式：-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>で表わされる基(R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>はR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>と同じ意味を表わすが互いに同一または異なっているもよい)を、R<sup>6</sup>は水素原子、ハロゲン原子を含んでもよい低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、またはアシル基を、Xは窒素原子または式：-CNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>で表わされる基(R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>はR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>と同じ意味を表わすが互いに同一または異なっているもよい)を、

明細書

nは1、2または3を、pは0、1または2を、それぞれ示す。)

2. 請求項1記載のベンズイミダゾール誘導体またはその塩を有効成分とする抗潰瘍剤。

3. 下記的一般式(II)で表わされる化合物。



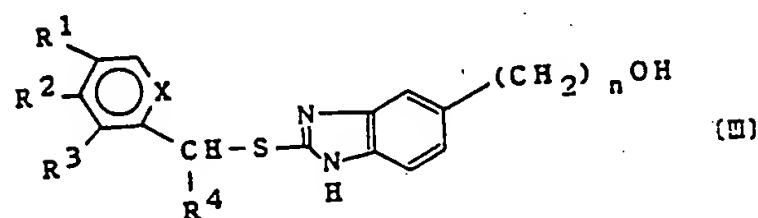
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は、同一もしくは異なっているもよくて、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基(ハロゲン原子を含んでもよい)、低級アルコキシ基(ハロゲン原子を含んでもよい)、または式： $-NR^7R^8$ で表わされる基( $R^7$ および $R^8$ は、同一または異なっているもよくて、それぞれ水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して隣接窒素原子と共に場合によりさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含むことのある5

もしくは6員環を形成してもよい)を示し、あるいは $R^3$ と $R^4$ は両者が互いに結合して式： $-(CH_2)_m-$ で表わされる基( $m$ は2または3示す)を形成してもよく、 $X$ は窒素原子または式： $-CNR^{11}R^{12}$ で表わされる基( $R^{11}$ および $R^{12}$ は、 $R^7$ 、 $R^8$ と同じ意味を表わすが互いに同一または異なっているもよい)を、 $n$ は1、2または3を、それぞれ示す。)

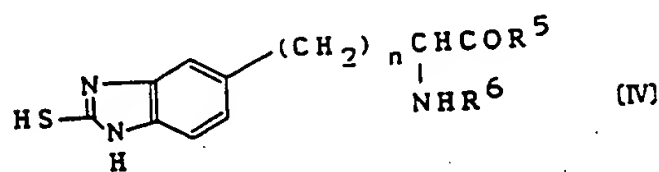
5. 下記一般式(IV)で表わされる化合物。

子、酸素原子または硫黄原子を含むことのある5もしくは6員環を形成してもよい)を示し、あるいは $R^3$ と $R^4$ は両者が互いに結合して式： $-(CH_2)_m-$ で表わされる基( $m$ は2または3示す)を形成してもよく、 $X$ は窒素原子または式： $-CNR^{11}R^{12}$ で表わされる基( $R^{11}$ および $R^{12}$ は、 $R^7$ 、 $R^8$ と同じ意味を表わすが互いに同一または異なっているもよい)を、 $Y$ はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基を、 $n$ は1、2または3を、それぞれ示す。)

4. 下記一般式(III)で表わされる化合物。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は、同一もしくは異なっているもよくて、それぞれ水素原子、ハ



(式中、 $R^5$ は水酸基、 $O-M$ で表わされる基( $M$ はアルカリ金属またはアルカリ土類金属を示す)、低級アルコキシ基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソール-4-イル)メトキシ基、または式： $-NR^9R^{10}$ で表わされる基( $R^9$ および $R^{10}$ は、同一または異なっているもよくて、それぞれ水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して隣接窒素原子と共に場合によりさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含むことのある5もしくは6員環を形成してもよい)を示し、 $R^6$ は水素原子、ハロゲン原子を含んでもよい低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、またはアシル基を、 $n$ は1、2または3を、それぞれ示す。)

## 3. 発明の詳細な説明

## (発明の背景)

## 産業上の利用分野

本発明は、胃または十二指腸潰瘍の治療剤として有用な新規なベンズイミダゾール誘導体、およびこの化合物の胃または十二指腸潰瘍の治療剤としての用途に関するものである。

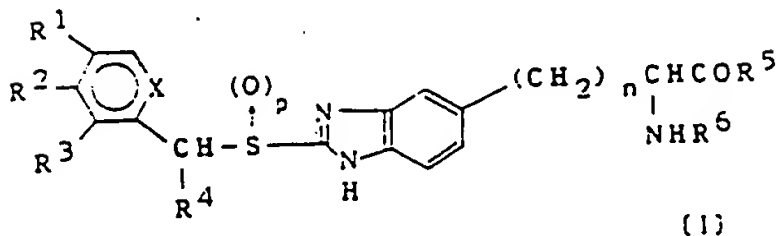
## 従来技術

近年、胃壁細胞において $H^+$ 、 $K^+$ で活性化される性質を有する $H^+ + K^+ - ATPase$ が胃酸分泌を司っていることが見いだされた。この酵素は、胃壁細胞に特異的に存在する酵素でプロトンポンプのkey酵素の役割を担い、この酵素の阻害剤が有用な胃酸分泌抑制剤となりうることが明らかにされた。この $H^+ + K^+ - ATPase$ 阻害作用を有する化合物としては、オメプラゾール (Omeprazole) (特開昭54-141783号公報参照)、NC-1300 (特開昭61-60660号公報参照) に代表されるベンズイミダゾール誘導体が挙げられる。

## (発明の概要)

## 要 旨

本発明は、先ず胃または十二指腸潰瘍の治療剤として有用な新規なベンズイミダゾール誘導体に関するものであり、この本発明による新規化合物は一般式〔1〕で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩である。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は、同一もしくは異なっているもよくて、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基(ハロゲン原子を含んでもよい)、低級アルコキシ基(ハロゲン原子を含んでもよい)または、式： $-NR^7R^8$ で表わされる基( $R^7$ および $R^8$ は、同一または異なっているもよくて、それぞれ水素原子または低級

## 本発明が解決しようとする問題点

オメプラゾールに代表される $H^+ + K^+ - ATPase$ 阻害剤およびシメチジンに代表されるヒスタミン $H_2$ 受容体拮抗剤は、強い胃酸分泌抑制作用を有するが故に、優れた治療効果を示す。しかしながら、これらの薬剤は、完治により該薬剤の投与を中断すると潰瘍が再発する例が多いので抗潰瘍剤としては十分とはいえず、また化合物の安定性にも問題があって、改良が望まれているのが現状である。

## 問題点を解決するための手段

そこで本発明者らは、再発防止効果を有し、かつ安定で長期投与が可能な抗潰瘍剤を開発するために鋭意研究した結果、後記の薬理試験例で示されるように、胃酸分泌抑制作用と胃腸細胞保護作用を併せもつアミノ酸骨格を有する新規なベンズイミダゾール誘導体を見だし、本発明を完成した。

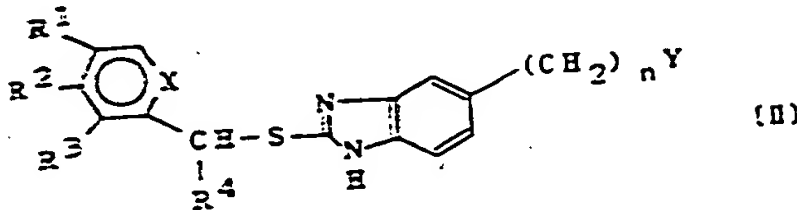
アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して隣接する窒素原子と共に場合によりさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含むことのある5もしくは6員環を形成してもよい)を示し、あるいは $R^3$ と $R^4$ は両者が互いに結合して式： $-(CH_2)_m-$ で表わされる基( $m$ は2または3を示す)を形成してもよく、 $R^5$ は水酸基、 $O-M$ で表わされる基( $M$ はアルカリ金属またはアルカリ土類金属を示す)、低級アルコキシ基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシ基、または式： $-NR^9R^{10}$ で表わされる基( $R^9$ 、 $R^{10}$ は $R^7$ 、 $R^8$ と同じ意味を表わすが互いに同一または異なっているもよい)を、 $R^6$ は水素原子、ハロゲン原子を含んでもよい低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、またはアシル基を、 $X$ は窒素原子または式： $-CNR^{11}R^{12}$ で表わされる基( $R^{11}$ および $R^{12}$ は、 $R^7$ 、 $R^8$ と同じ意味を表わすが互いに同一または異なっているもよい)を、 $p$ は0、1または2を、 $n$ は1、2または3を、

それぞれ示す。]

本発明はまた、この新規なベンズイミダゾール誘導体およびその塩の抗潰瘍剤としての用途に関するものである。

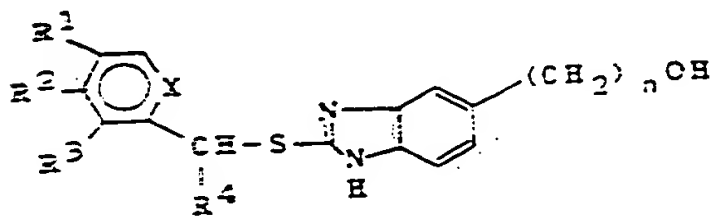
すなわち、本発明による抗潰瘍剤は、一般式〔I〕で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩を有効成分とするものである。

さらに本発明は、上記の一般式〔I〕で示される抗潰瘍剤として有用な新規なベンズイミダゾール誘導体またはその塩の合成中間体である、下記一般式〔II〕で表わされる化合物またはその塩にも関する。



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は、同一もしくは異なっているもよくて、それぞれ水素原子、ハ

素〔III〕で表わされる化合物またはその塩にも関する。



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は、同一もしくは異なっているもよくて、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基（ハロゲン原子を含んでもよい）、低級アルコキシ基（ハロゲン原子を含んでもよい）、または式： $-NR^7R^8$ で表わされる基（ $R^7$ および $R^8$ は、同一または異なっているもよくて、それぞれ水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して環状窒素原子と共に場合によりさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含むことのあるもしくはは環を形成してもよい）を示し、あるいは $R^3$ と $R^4$ は両者が互いに結合して式：

ロゲン原子、低級アルキル基（ハロゲン原子を含んでもよい）、低級アルコキシ基（ハロゲン原子を含んでもよい）、または式： $-NR^7R^8$ で表わされる基（ $R^7$ および $R^8$ は、同一または異なっているもよくて、それぞれ水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して環状窒素原子と共に場合によりさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含むことのあるもしくはは環を形成してもよい）を示し、あるいは $R^3$ と $R^4$ は両者が互いに結合して式：

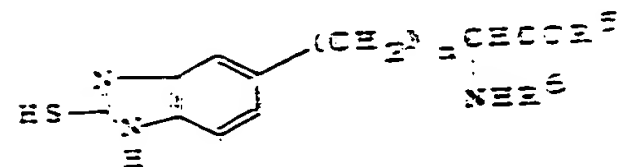
$(CH_2)_m-$ で表わされる基（ $m$ は2または3を示す）を形成してもよく、 $X$ は窒素原子または式： $-CNR^{11}R^{12}$ で表わされる基（ $R^{11}$ および $R^{12}$ は、 $R^7$ 、 $R^8$ と同じ意味を表わすが互いに同一または異なっているもよい）を、 $Y$ はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基またはスルホニルオキシ基を、 $n$ は1、2または3を、それぞれ示す。]

また、本発明は、一般式〔II〕で表わされる重要な合成中間体の原料化合物である、下記一般式

$(CH_2)_m-$ で表わされる基（ $m$ は2または3を示す）を形成してもよく、 $X$ は窒素原子または式： $-CNR^{11}R^{12}$ で表わされる基（ $R^{11}$ および $R^{12}$ は、 $R^7$ 、 $R^8$ と同じ意味を表わすが互いに同一または異なっているもよい）を、 $n$ は1、2または3を、それぞれ示す。]

〔III〕3を、それぞれ示す。]

また本発明は、上記の一般式〔I〕で示される抗潰瘍剤として有用な新規なベンズイミダゾール誘導体またはその塩の重要な合成中間体である、下記一般式〔IV〕で表わされる化合物またはその塩にも関する。



〔式中、 $R^1$ はXを表し、 $R^2$ はYで表わされる基（ $X$ はハロゲン原子またはハロゲンアルコキシ基を示す）、低級アルコキシ基、 $n$ は1、2または3

## 〔発明の具体的説明〕

## 新規化合物

## 化合物の定義(その一)

本発明による化合物は、先ず、前記の式(1)で示されるものである。

一般式(1)で示されるベンズイミダゾール誘導体には、ベンズイミダゾールの部分構造に由来する互変異性体およびジアステレオマーも含まれる。

一般式(1)で示される化合物の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ の置換基としては、例えば、(イ)水素、(ロ)メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチルおよび $n$ -ペンチルなどの炭素数1~6個の低級アルキル基、(ハ)メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシおよび $n$ -ペントキシなどの炭素数1~6個の低級アルコキシ基、(ニ)トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、2, 2-

キソ・1, 3-ジオキソール・4-イル)メトキシ基、または式： $-NR^9R^{10}$ で表わされる基( $R^9$ および $R^{10}$ は、同一または異なっているとしてもよくて、それぞれ水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して隣接窒素原子と共に場合によりさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含むことのある5もしくは6員環を形成してもよい)を示し、 $R^6$ は水素原子、ハロゲン原子を含んでもよい低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、またはアシル基を、 $n$ は1、2または3を、それぞれ示す。)

## 効果

本発明のベンズイミダゾール誘導体およびその塩は、胃酸分泌抑制作用と胃腸細胞保護作用に優れ、低毒性でかつ安定で長期の投与が可能である。

本発明による化合物の生理活性の詳細については、後記の実験例を参照されたい。

2-トリフルオロエチルおよび2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロ・1-プロポキシ、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ・1-プロポキシなどの(ロ)または(ハ)の基にハロゲン原子が置換した基、(ホ)アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イソプロピルアミノ、 $n$ -プロピルアミノ、 $n$ -ブチルアミノ、 $tert$ -ブチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノおよびジ・低級アルキルアミノ基ならびにピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノおよび $N$ -メチルピペラジノなどの5もしくは6員環の $-NR^7R^8$ で表わされる基、(ヘ) $R^3$ と $R^4$ が互いに結合して形成する2員性のシクロペンテノ環およびシクロヘキセノ環など、が挙げられる。

一般式(1)の $R^5$ の置換基としては、例えば、(イ)水素基、(ロ)ONa、OK、OLi、OMg $_{1/2}$ 、OCa $_{1/2}$ 、OBa $_{1/2}$ 、(ハ)メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $tert$ -

ブトキシおよび $n$ -ペントキシなどの炭素数1~6個の低級アルコキシ基、(ニ)アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イソプロピルアミノ、 $n$ -プロピルアミノ、 $n$ -ブチルアミノ、 $tert$ -ブチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノおよびジ・低級アルキルアミノ基ならびにピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノおよび $N$ -メチルピペラジノなどの5もしくは6員環の $-NR^9R^{10}$ で表わされる基、(ホ)(5-メチル・2-オキソ・1, 3-ジオキソール・4-イル)メトキシ基、などが挙げられる。

一般式(1)の $R^6$ の置換基としては、例えば、(イ)水素原子、(ロ)メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチルおよび $n$ -ペンチルなどの炭素数1~6個の低級アルキル基、(ハ)メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $n$ -プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、 $n$ -ブトキシカルボニル、 $sec$ -ブトキシカルボニル、 $tert$ -ブトキシカルボニルおよび $n$ -

・ペンタキシカルボニルなどの炭素数1~6個の低級アルコキシカルボニル基、(ニ)トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルおよび2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-プロポキシカルボニルなどの(ロ)または(ハ)の基にハロゲン原子が置換した基、(ホ)ホルミル、アセチル、ブルピオニルおよびブチリルなどの炭素数1~6個の低級脂肪族アシル基、ならびに芳香族アシル基例えばベンゾイル、p-クロルベンゾイル、p-メトキシベンゾイル、p-アミノベンゾイルなどのアロイル基、などが挙げられる。

一般式(1)のXの置換基としては、例えば  
(イ) 窒素原子、(ロ)  $-\text{CN}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{CN}(n\text{-C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $-\text{CN}(i\text{so-C}_3\text{H}_7)_2$  基などが挙げられる。

という点で化合物(1)の合成中間体として重要である。

一般式(II)および(III)における、式中の $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、Xおよびnは、一般式(1)において定義されたと同等の意義を有する。

一般式(II)のYの置換基としては、例えば、  
(イ) 塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、(ロ) メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシなどの低級アルキルスルホニルオキシ基、(ハ) ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキシ基、などが挙げられる。

一般式(IV)における、式中の $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ およびnは、一般式(1)において定義されたと同等の意義を有する。

本発明の化合物の塩としては、薬理的に許容される適当な酸との酸付加塩が挙げられる。例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などの無機酸およびギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン

#### 化合物の定義(その二)

また、本発明による新規化合物には、一般式(1)で表わされる化合物の中間体として重要である前記の一般式(II)、一般式(III)および一般式(IV)で示される化合物、ならびにその塩も含まれる。

本発明による化合物(1)は、ベンズイミダゾール環の5位にアミノ酸骨格の新規な置換基を有することを主要な特色とするものであるところ、本発明による化合物(II)は、そのベンズイミダゾール環の5位にアミノ酸骨格を導入すれば化合物(1)を与えるという点で化合物(1)の合成中間体として重要である。本発明による化合物(III)は、これをその反応性誘導体に変換すれば $(\text{OH}-\text{Y})$ 化合物(II)を与えるという点で化合物(II)の中間原料として重要である。

本発明による化合物(IV)は、ベンズイミダゾール環の5位にアミノ酸骨格の置換基を有しており、そのベンズイミダゾール環の2位に所定のベンジル型芳香環を導入すれば化合物(1)を与え

酸、マレイン酸、フェニル酢酸、安息香酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸、ならびにアスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸、との塩が挙げられる。

#### 化合物の製造

本発明の化合物(1)、化合物(II)、化合物(III)および化合物(IV)は、このベンズイミダゾール環構造の形成ないし導入、アミノ酸骨格の形成ないし導入ならびに単環性および2環性( $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ に依存)のピリジン環あるいはアニン環(Xに依存)の形成ないし導入に関して合目的な任意の方法によって合成することができる。

好適な合成法の実例を示せば、下記の通りである。

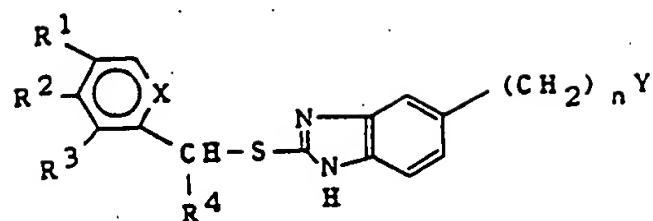
##### 1) 化合物(1)の合成

本発明の一般式(1)の化合物またはその塩は種々の方法で製造することができるが、p-リの場合には1に下記のA法およびB法に示す方法によ

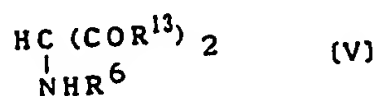


り合成することができる。

A法：一般式(II)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X$ 、 $Y$ および $n$ の定義は前記した通りである)で表わされる化合物またはその塩に、下記の式(V)

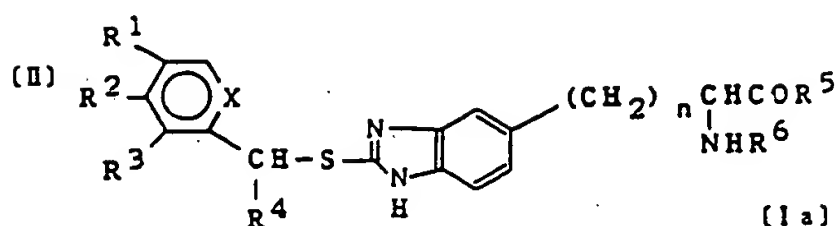


(式中、 $R^{13}$ は低級アルコキシ基を示し、 $R^6$ の定義は前記した通りである)で表わされる2・アミノマロン酸ジエステル誘導体を反応性の塩として作用させ、ついで脱エステル化し、脱炭酸の後、必要により $R^5$ の定義内の変換を行なうことにより、 $p=0$ のスルフィド型化合物(1a)(式

ついで、縮合生成物を部分加水分解することによって脱モノエステル化し、減圧下で加熱することによって脱炭酸して、目的化合物を、カルボン酸エステルとして、あるいは必要によりこれを公知の方法にしたがって加水分解してカルボン酸として、または種々のアミンを作用させてN・置換あるいは無置換のアミドとして、反応液から常法により、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどの公知の精製手段により、本発明に含まれる化合物(1a)を採取することができる。

あるいは、化合物(II)と化合物(V)の反応性の塩の縮合反応物を、加水分解によってジカルボン酸としてから脱炭酸して、目的化合物(1a)をモノカルボン酸として、また必要により公知の方法にしたがってエステル化さらにアミド化することにより同様に化合物(1a)をカルボン酸誘導体として、得ることができる。

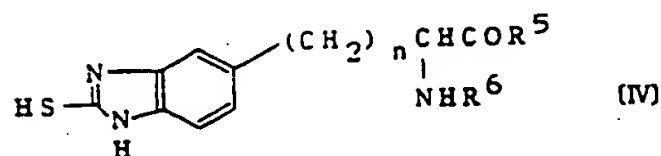
中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ および $n$ の定義は前記した通りである)を製造することができる。



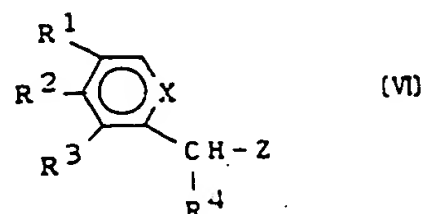
(1a)

具体的には、上記の化合物(II)と化合物(V)の反応性の塩との縮合反応は、例えばメタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、N、N・ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒中あるいはこれらの溶媒の混合溶媒中、0℃～150℃、好ましくは室温～100℃、の温度範囲で無水条件下で行なうことが好ましい。この化合物(V)の反応性の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩が挙げられる。

B法：一般式(IV)



(式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $n$ の定義は前記に示す通りである)で表わされる化合物またはその塩に、下記的一般式(VI)



(式中、 $Z$ は、ハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシまたはアリールスルホニルオキシ基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $X$ の定義は前記した通りである)で表わされるベンジル型芳香環を作用させることにより、同様に $p=0$ のスルフィド型化合物(1a)を合成することができる。

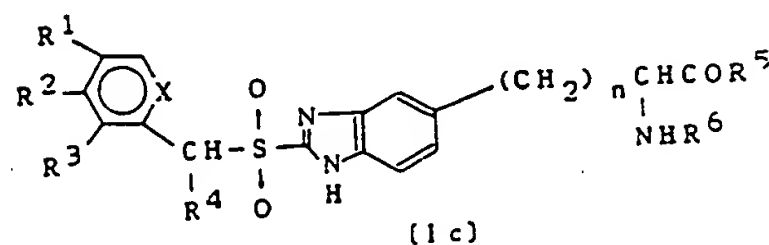
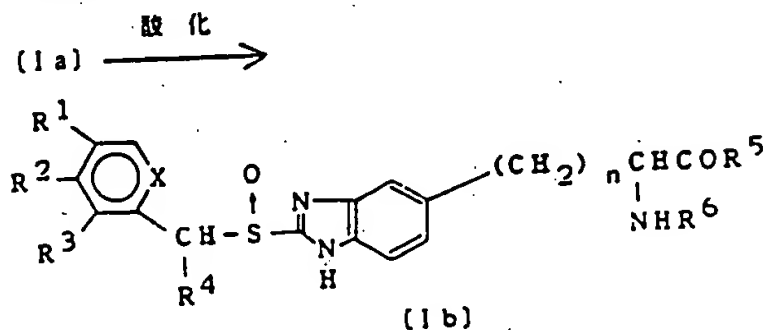
る。

上記の化合物〔VI〕のZの置換基としては、例えば(イ)塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、(ロ)メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシなどの低級アルカンスルホニルオキシ基、(ハ)ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキシ基、などが挙げられる。化合物〔IV〕の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩が挙げられる。

化合物〔IV〕またはその塩を化合物〔VI〕と縮合させる反応は、例えばメタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの親水性有機溶媒中あるいはこれらの溶媒と水との混合溶媒中、0℃～150℃、好ましくは室温～100℃、の温度範囲で、塩基の存在下で行なうことが好ましい。この際に使用される塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、

炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機アミン等が挙げられる。反応は通常1～6時間で完結する。

上記のAまたはB法などによって得られる化合物〔Ia〕またはその塩を酸化することにより、下記に示すようにp=1のスルキニド型化合物〔Ib〕およびp=2のスルホン型化合物〔Ic〕を製造することができる。



化合物〔Ia〕の酸化反応は、例えばベンゼン、クロロホルム、メチレンクロライド、メタノール、エタノール、酢酸、ギ酸、水あるいはこれらの混合溶媒中、p=1の場合においては1～2当量、好ましくは1～1.2当量、の酸化剤を用いて、またp=2の場合においては2～3当量、好ましくは2～2.5当量、の酸化剤を用いて、-30℃～60℃、好ましくは-10℃～10℃にて、5分～3時間で終了する。この際使用される酸化剤としては通常スルフィド類の酸化に用いられる酸化剤が適当であり、例えば過酢酸、過酸化水素、トリフルオロ過酢酸、m-クロロ過安息香酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウムなどが挙げられる。

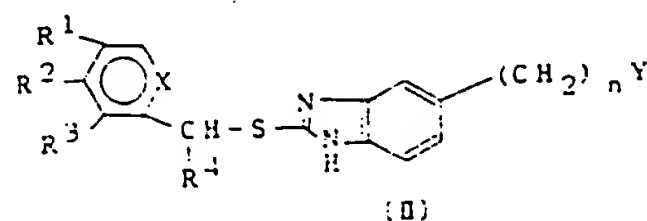
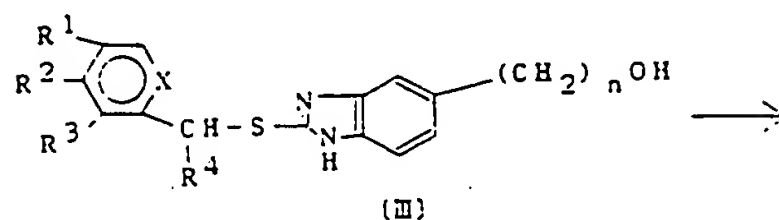
反応終了後、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどの公知の分離精製手段により本発明に含まれる化合物〔Ib〕(p=1)および〔Ic〕(p=2)を採取することができる。

## 2) 化合物〔II〕の合成

本発明に含まれる一般式〔II〕(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Yおよびnの定義は前記

した通りである)で表わされる化合物またはその塩は、種々の方法で製造することができるが、例えば次に示す方法が適当である。

すなわち、化合物〔II〕は、一般式〔III〕で表わされる化合物またはその塩に、アルコール性水酸基を基Y(定義は前記)に変換させることのできる試薬、たとえば塩化チオニル、オキシ塩化リン、p-トルエンスルホン酸クロライドなどのハロゲン化物を作用させることにより、製造することができる。



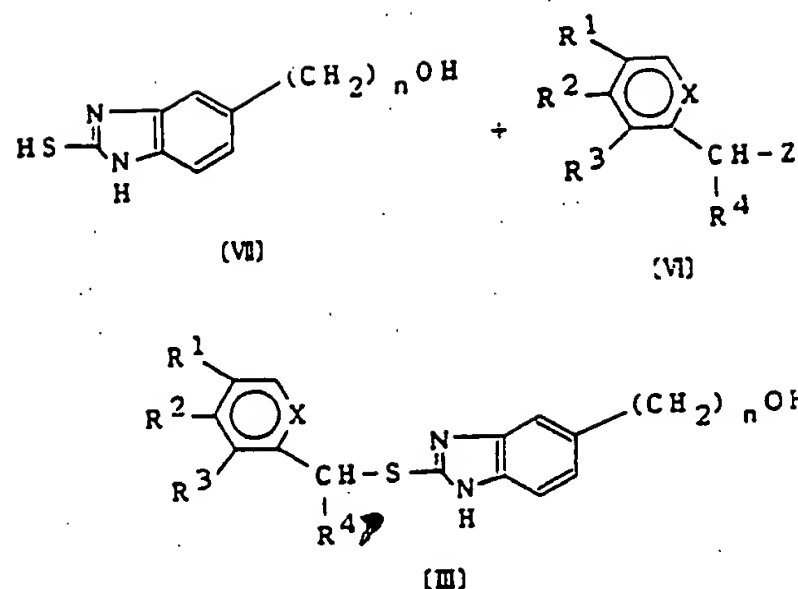
反応は、通常、例えばクロロホルム、メチレンクロライド、メタノール、エタノールなどの有機溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中において、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ～室温、の温度範囲で、30分～2時間で終了する。

反応終了後、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどの公知の分離精製手段により、本発明に含まれる化合物(II)を採取することができる。

### 3) 化合物(III)の合成

本発明に含まれる一般式(III)(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X$ および $n$ の定義は前記した通りである)で表わされる化合物またはその塩は、種々方法で製造することができるが、例えば次に示す方法が挙げられる。

すなわち、化合物(III)は、下記的一般式(VI)(式中、 $n$ の定義は前記した通りである)で表わされる化合物(VI)またはその塩に、ベンジル型芳香環(VI)を作用させることにより、製造することができる。



化合物(VI)またはその塩を化合物(VI)と縮合させる反応は、化合物(IV)と化合物(VI)との縮合反応の反応条件に準じて行なうことができる。

反応終了後、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどの公知の分離精製手段により、本発明に含まれる化合物(III)は採取される。

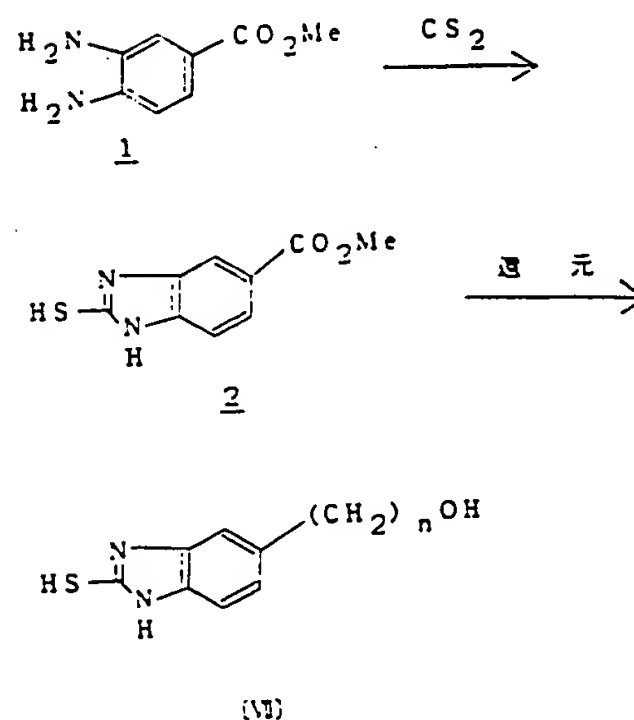
### 4) ベンズイミダゾール環の形成

本発明の一般式(III)で表わされる化合物の原料となる化合物(VI)および本発明の特徴である5位にアミノ置換格の新規な置換基を導入した重要中間体(IV)の2-メルカプトベンズイミダゾール誘導体、さらに、化合物(IV)の原料となる化合物(VI)(後記)の2,1,3-ベンゾセリナジアゾール誘導体は、種々の方法で製造することができるが、例えば $n=1$ の場合には次の方法が適当である。

#### 4-1) 化合物(VI)の合成

一般式(VI)(式中、 $n=1$ を示す)で表わされる2-メルカプト-5-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール誘導体は、公知の方法(例えば、特開昭54-46782号、特開昭61-

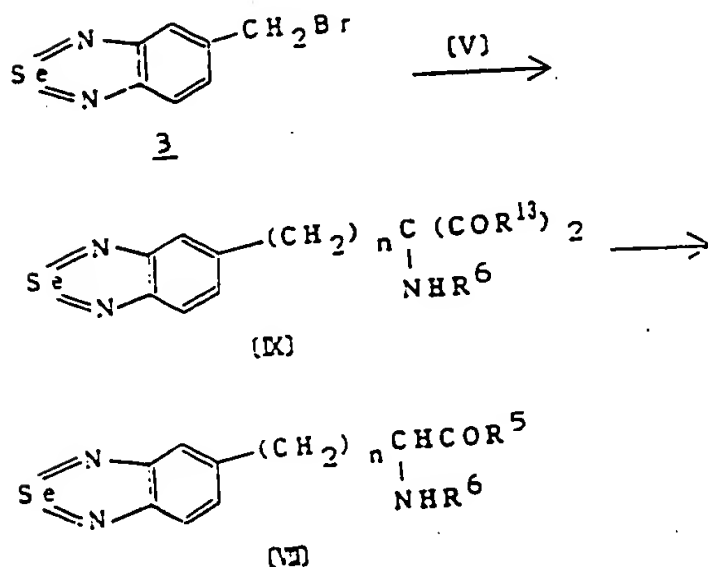
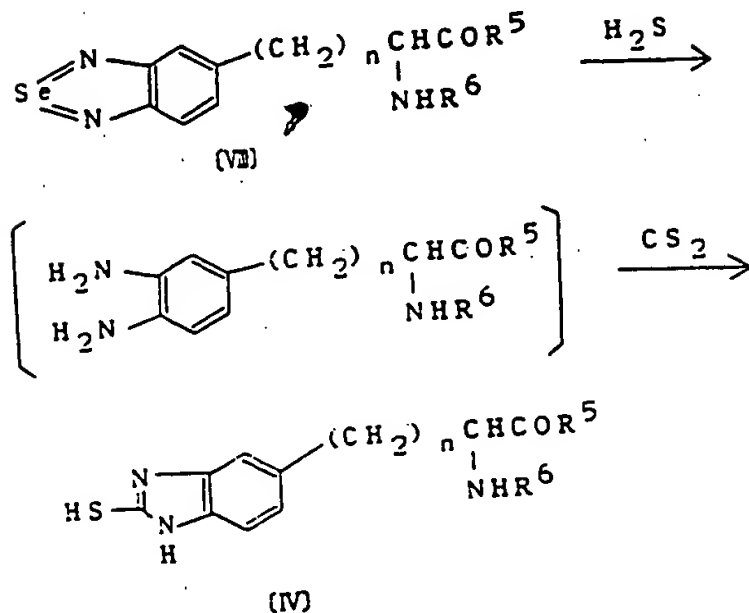
145152号公報参照)および特開昭63-113257号明細書(本願出願人の出願)に記載の方法に準じて、メチル-3,4-ジアミノ安息香酸により、以下に示す方法で合成することができる。



すなわち、化合物(VI)は、1に二硫化炭素を作用させてベンズイミダゾール体2とし、ついで還元することにより簡便に調製される。

#### 4-2) 化合物(IV)および化合物(VI)の合成

本発明に含まれる一般式(IV)の化合物またはその塩は、V.G.Pesin等(Khlm.Geterosiki.Socdin.1967(5).950)の方法に準じて、下記的一般式(VII)(式中、 $n=1$ を示し、 $R^5$ および $R^6$ の定義は前記した通りである)で表わされる化合物(VII)またはその塩より以下に示す方法で合成される。



すなわち、上記の化合物3と化合物(V)の反応性の塩との縮合反応は、化合物(II)と化合物(V)の反応性の塩との縮合反応の反応条件に準じて行なうことができる。ついで脱モノエステル化し、加熱減圧下脱炭酸した後、必要により公知の方法にしたがって脱エステル体またはN-置換あるいは無置換のアミド体に変換し、脱保護することにより、反応液から常法により本発明に含ま

すなわち、化合物(IV)は、化合物(VII)またはその塩に硫化水素を作用させて3,4-ジアミノ体とした後、単離することなく二硫化炭素を作用させることにより、ベンズイミダゾール環に収率良く変換し、製造することができる。

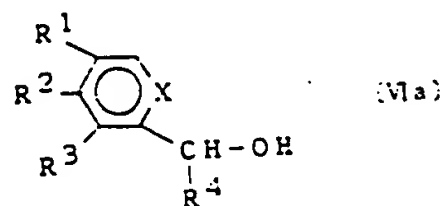
さらに、化合物(VII)の2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール誘導体は、V.G.Pesin等(Khlm.Geterosiki.Socdin.1967(5).950)の方法およびRen.Yuda等(Dalian Gongxueyuan Xuebao.1985.24(2).62)などの方法に準じて、5-プロモメチル-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール3に、化合物(V)を作用させ、化合物(IX)(式中、 $n=1$ を示し、 $R^6$ および $R^{13}$ の定義は前記した通りである)とし、ついで脱エステル化し、脱炭酸後、必要に応じて $R^5$ の定義内で変換を行なうことにより合成することができる。

れる化合物(IV)の中間原料である化合物(IX)を採取することができる。常法による採取は、例えば、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどの公知の精製手段により達成される。

$n=2$ または3の場合には、上記に示した方法に準じて、各々製造することができる。

#### 5)ベンジル型芳香環の形成

一般式(VIa)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびXの定義は前記した通りである)で表わされるピリジン環あるいはアニリン環は、それぞれ次のように製造される。

すなわち、シクロペンチレン環またはシクロヘキセン環を有する二環性ピリジン、7-ヒドロキシ-2,4,6-トリクロロベンゾピリジン誘導体または

8-ヒドロキシキノリン誘導体は、公知の方法

(例えば、特開昭60-178890号、特開昭61-17589号、特開昭61-148122号公報参照)および特開昭63-35539号明細書(本願出願人の出願)に記載の方法に準じて、合成することができる。

単環性ピリジンは、公知の方法(例えば、特開昭59-59662号公報参照)にしたがって同化合物すなわち2-ピリジルメタノール誘導体、を合成することができる。

また、N-置換のアニリン誘導体は、公知の方法(例えば、特開昭62-33139号公報参照)にしたがって同化合物すなわち、2-(N-置換)ベンジルアルコール誘導体を合成することができる。

化合物(VIa)は、そのアルコール性水酸基に対する塩化チオニル、オキシ塩化リン、p-トルエンスルホン酸クロライドなどのハロゲン化物の反応により、反応性誘導体(VIb)として、合成中間体として用いることができる。

ポリシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。

薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常全組成物中1~70重量%、好ましくは5~50重量%、である。製剤法の実施例は後記の実施例に示した通りである。

本発明の化合物の毒性については、例えば抗潰瘍作用の実験に用いた一般式(1) ( $R^1$  = メチル基、 $R^2$  = メトキシ基、 $R^3$  = メチル基、 $R^4$  = 水素原子、 $R^5$  = アミノ基、 $R^6$  = p-クロロベンゾイル基、X = 窒素原子、n = 1、p = 1)の化合物をマウスに1000mg/kg経口投与しても死亡例は認められず、低毒性である。

本発明の化合物を用いた抗潰瘍剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜決定されるが、通常、成人に対して1日

#### 化合物の有用性/抗潰瘍剤

一般式(1)で示される化合物またはその塩を主成分として含有する抗潰瘍剤は、主として経口または非経口投与(例えば筋注、静注、皮下投与、直腸投与、経皮投与など)、好ましくは経口投与、することができ、薬剤として経口または非経口投与に適した種々の剤形で使用される。例えば、その用途に応じて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠などの経口剤、注射剤、直腸投与剤、油脂性坐剤、水溶性坐剤などのいずれかの製剤形態に調製することができる。これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、潤滑剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などを用いて常法により製造することができる。使用可能な無毒性の上記添加物としては、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カル

ダリ0.3~30mg/kgとするのがよく、これを1日1回または数回に分けて投与することができる。

#### 実験例

下記は、本発明の化合物について実施例、試験例および製剤例を挙げて詳しく説明したものである。これらの例は単なる実施例であって本発明を限定するものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で種々の変形および修正が可能であることは言うまでもない。なお、以下の実験例中のNMRデータは400MHz NMRによる測定データを用い、TMSを基準とした $\delta$ 値(ppm)を示した。

#### A: 製剤例

#### 製剤例1 (錠剤の1錠当りの配合例)

実施例8(後記)の化合物	15 mg
乳糖	49.2 mg
デンプン	30 mg
ポリビニルピロリドン	5 mg
微晶質セルロース	1.5 mg
コロイドシリカ	1.2 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
計	102.4 mg

## 製剤例2 (カプセル剤の1カプセル当りの配合例)

実施例9の化合物	25 mg
乳糖	100 mg
デンプン	13 mg
TC-5	10 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
計	150 mg

## B: 合成例

## 参考例1 5-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンズイミダゾール

(a) 3,4-ジアミノ安息香酸メチル16.6gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、二硫化炭素30mlを加えて室温で一晩攪拌する。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えて得られる析出物をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥することにより、5-メトキシカルボニル-2-メルカプトベンズイミダゾール18.8gを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>: CDCl<sub>3</sub>-1:5)

$\delta_H$ :

4.63 (2H, s), 7.10 (1H, s),  
7.11 (1H, s), 7.21 (1H, s),  
12.15 (1H, s), 12.17 (1H, s)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>: CDCl<sub>3</sub>-1:1)

$\delta_C$ :

62.6 (t), 106.9 (d),  
108.0 (d), 119.9 (d),  
130.3 (s), 131.3 (s),  
135.6 (s), 166.9 (s).

## 参考例2 5-[(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール

(a) p-クロルベンゾイルアミノマロン酸ジエチル37.5gを乾燥したN,N-ジメチルホルムアミド250mlに溶解し、氷冷下で50%水酸化ナトリウム5.024gを加え、室温で約1時間反応させる。ついで、この反応液を冷却し、5-アコモキチル-2,1,3-ベンゾゼレナジア

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :

3.86 (3H, s), 7.20 (1H, d),  
7.69 (1H, d), 7.77 (1H, m),  
12.77 (2H, br, s)。

(b) (a)で得られた5-メトキシカルボニル-2-メルカプトベンズイミダゾール10.4gを無水テトラヒドロフラン200mlに懸濁させ、良く攪拌しながら水素化リチウムアルミニウム3.8gを少しずつ加えて、室温にて3-4時間反応させる。反応終了後、溶媒を除去した後不溶物を採取し、酢酸エチルと水の混合溶媒に懸濁させ、冷却下に塩酸性にて析出する結晶を採取し、乾燥する。さらに、酢酸エチル抽出器は食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、速やかに溶媒を留去し、クロロホルム-酢酸エチル(1:1)で結晶化することにより、先に得られた結晶と合わせて、5-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンズイミダゾール6.66gを得る。

ゾール33gを加えて室温で1.5時間反応させる。反応終了後、反応液を1.5リットルの水に注ぎ、得られる析出物を水およびジエチルエーテルにてよく洗浄し、乾燥して、5-[(2,2-ビス(エトキシカルボニル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール48.3gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

2.33 (5H, t), 3.91 (2H, s),  
4.35 (4H, m), 7.13 (1H, dd),  
7.31 (1H, br, s), 7.43 (2H, d),  
7.45 (1H, br, s), 7.65 (1H, d), 7.72 (2H, d)。

EMS: m/z 509 (M<sup>+</sup>+1)

(b) (a)で得られた5-[(2,2-ビス(エトキシカルボニル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール24gをN,N-ジメチルホルムアミド400mlに溶解し、これに4N-NaOH400mlおよび水100mlを加え、55℃で5-6時間反

応させる。反応終了後、減圧下濃縮し、残渣を水400mlに溶解して酢酸エチルで洗浄後、6N HClでpH1.5に調整し、析出する結晶を回収し、水でよく洗浄し、乾燥することにより、標記化合物18.81gを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

3.15-3.25 (2H, m), 4.80 (1H, m), 7.47 (2H, d), 7.52 (1H, d), 7.7-7.75 (2H), 7.80 (2H, d), 8.89 (1H, d)。

EIMS: m/z 409 (M<sup>+</sup> + 1)

参考例3 5-(2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール

5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール2.21gを飽和塩酸エタノール200mlに溶解し、室温で1時間反応させる。反応終了後、減圧下濃縮乾燥し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水および飽和炭酸水素ナトリ

30分間反応させる。

ついで、これにアンモニア水20mlを氷冷下加えて、室温でさらに2.5時間反応させる。反応終了後、析出する沈殿を回収し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水、塩化メチレンにて洗浄後、乾燥することにより、標記化合物2.24gを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>:CDCl<sub>3</sub>-5:1) δ:

3.10-3.29 (2H, m), 4.82 (1H, m), 7.10-7.85 (5H), 8.25 (1H, m), 8.69 (1H, m)。

EIMS: m/z 408 (M<sup>+</sup> + 1)

参考例5 5-(2-(N,N-ジメチルカルバモイル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール

5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール2.20gを塩化メチレン30mlに懸濁し、氷冷下トリエチルアミン0.92mlお

よびクロルベンゾイル0.90mlを加え、室温で約30分間反応させる。ついで反応液を冷却し、50%ジメチルアミン水溶液10mlを加え、室温で3時間反応させる。反応終了後、反応液を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留よする。得られた残渣から酢酸エチルで結晶化することにより、標記化合物1.5gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD-5:1) δ:

1.29 (3H, t), 3.36 (2H, dq), 4.25 (2H, q), 5.11 (1H, q), 7.40 (2H, d), 7.50 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.72 (2H, d), 7.76 (1H, d), 8.50 (1H, d)。

FDMS: m/z 437 (M<sup>+</sup> + 1)

参考例4 5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール

5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール3.6gを塩化メチレン50mlに懸濁し、氷冷下トリエチルアミン1.5mlおよびクロルベンゾイル1.3mlを加え、室温で約

よびクロルベンゾイル0.90mlを加え、室温で約30分間反応させる。ついで反応液を冷却し、50%ジメチルアミン水溶液10mlを加え、室温で3時間反応させる。反応終了後、反応液を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留よする。得られた残渣から酢酸エチルで結晶化することにより、標記化合物1.5gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.96 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.23 (2H, dq), 5.46 (1H, q), 7.22 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.39 (2H, d), 7.52 (1H, s), 7.72 (2H, d), 7.75 (1H, d)。

EIMS: m/z 436 (M<sup>+</sup> + 1)

参考例6 5-(2-アセチルアミノ-2-エトキシカルボニルエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール

(a) 50%水酸化ナトリウム1.44gを乾燥したN,N-ジメチルホルムアミド10mlに懸濁

し、氷冷下アセチルアミノマロン酸ジエチル  
8.04 gをN, N-ジメチルホルムアミド30  
mlに溶解した溶液を加え、室温で約1時間反応さ  
せる。反応液を冷却し、これに5-ブロモメチル  
-2, 1, 3-ベンゾゼレナジアゾール9.93  
gを加え、室温で1時間反応させる。反応終了後、  
冷水500 mlに注ぎ、析出する結晶を回収し水洗、  
ジエチルエーテル洗した後、乾燥することにより、  
5-(2-アセチルアミノ-2, 2-ビス(エト  
キシカルボニル)エチル)-2, 1, 3-ベン  
ゾゼレナジアゾール12.0 gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.32 (6H, t), 2.07 (3H, s),  
3.80 (2H, s), 4.31 (4H, m),  
6.64 (1H, s), 7.14 (1H, dd),  
7.48 (1H, s), 7.71 (1H, d)。

FDMS: m/z 413 (M<sup>+</sup> + 1)

(b) (a)で得られた5-(2-アセチルアミノ-  
2, 2-ビス(エトキシカルボニル)エチル)-  
2, 1, 3-ベンゾゼレナジアゾール8.24 g

2-カルボキシ-2-エトキシカルボニルエチル)  
-2, 1, 3-ベンゾゼレナジアゾール6.53  
gをN, N-ジメチルホルムアミド13 mlに溶解  
し、100℃で約1時間加熱する。反応終了後、  
反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルにて抽  
出する。酢酸エチル層を水洗、さらに飽和炭酸水  
素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄後、無水  
硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、ジ  
エチルエーテルで洗浄する。残渣を乾燥した後、  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホ  
ルム:酢酸エチル=10:1~5:1)により精  
製して、標記化合物4.92 gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.26 (3H, t), 2.02 (3H, s),  
3.25 (2H, dq), 4.22 (2H, q),  
4.97 (1H, m), 6.10 (1H, d),  
7.29 (1H, ddd), 7.55 (1H, d),  
7.75 (1H, d)。

EIMS: m/z 341 (M<sup>+</sup>)

をエタノール150 mlおよびN, N-ジメチルホ  
ルムアミド25 mlに溶解し、氷冷下1 N.

NaOH 22 mlを滴加し、室温で約2時間反応さ  
せる。反応終了後、1 N. HClにて中和し、減  
圧下溶媒を留去する。残渣に塩酸水を加え、pH  
1付近でクロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で  
洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒  
を減圧下留去し、ジエチルエーテルで洗浄後、回  
収して乾燥することにより、5-(2-アセチル  
アミノ-2-カルボキシ-2-エトキシカルボニ  
ルエチル)-2, 1, 3-ベンゾゼレナジアゾ  
ール6.72 gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>:DMSO-d<sub>6</sub>=10:1)  
δ:

1.30 (3H, t), 2.05 (3H, s),  
3.77 (2H, q), 4.28 (2H, m),  
6.94 (1H, s), 7.21 (1H, dd),  
7.54 (1H, s), 7.70 (1H, d)。

FDMS: m/z 385 (M<sup>+</sup> + 1)

(c) (b)で得られた5-(2-アセチルアミノ-

#### 参考例7 5-(2-アセチルアミノ-2-カル ボキシエチル)-2, 1, 3-ベンゾゼレナジア ゾール

参考例6の(a)で得られた5-(2-アセチ  
ルアミノ-2, 2-ビス(エトキシカルボニル)  
エチル)-2, 1, 3-ベンゾゼレナジアゾール  
12 gをエタノール100 mlおよびN, N-ジメ  
チルホルムアミド20 mlに溶解し、1 N.  
NaOH 89 mlを加えて60~65℃で1.5時  
間反応させる。反応終了後、反応液を濃縮乾燥し、  
水100 mlに溶解する。水層を酢酸エチルで洗浄  
後、IR 120 (H<sup>+</sup>)のレジンでpH 2.2と  
し、レジンを除去した後、溶液を減圧下濃縮する  
と、結晶が析出する。析出した結晶を回収し、水  
洗後乾燥することにより、標記化合物4.54 g  
を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>:DMSO-d<sub>6</sub>=10:1)  
δ:

1.98 (3H, s), 3.25 (2H, dq),  
4.88 (1H, m), 6.92 (1H, d),



7. 38 (1H, d), 7. 62 (1H, s),  
7. 72 (1H, d)。

EIMS:  $m/z$  313 ( $M^+$ )

参考例8 5-(2-アセチルアミノ-2-カルボキシエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール

5-(2-アセチルアミノ-2-カルボキシエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール  
2. 5 gを塩化メチレン40 mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン1. 45 mlおよびクロルギ酸イソブチル1. 1 mlを加え、室温で30分~1時間反応させる。ついで、冷却下アンモニア水18 mlを加えて、室温で約1時間反応させる。反応終了後、参考例4と同様に後処理して、標記化合物2. 21 gを得る。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

1. 77 (3H, s), 3. 01 (2H, dq),  
4. 59 (1H, sext.), 7. 48 (1H, d),  
7. 63 (1H, s), 7. 72 (1H, d),  
8. 12 (1H, d)。

3. 20 (2H), 3. 43-3. 51 (1H),  
5. 23 (1H, q), 6. 46 (1H, d),  
7. 35 (1H, d), 7. 60 (1H, s),  
7. 74 (1H, d)。

EIMS:  $m/z$  395 ( $M^+$  + 1)

参考例10 2-ヒドロキシメチル-4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)ピリジン

(a) 2-メチル-4-ニトロピリジンN-オキシド1. 54 gをブレンリアルコール10 ml、2-ブタノン20 mlに溶解し、ヘキサメチルホスホロアミド2 mlおよび炭酸カリウム2. 76 gを加えて、65℃で2日間加熱する。反応終了後、冷却し、不溶物を濾別し、反応液を酢酸エチルで抽出する。不溶物を洗浄した洗液も併せて酢酸エチル層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=1:1)にて精製することにより、2-メチル-4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)ピリジンN-オキシド1. 31 gを得る。

EIMS:  $m/z$  312 ( $M^+$  + 1)

参考例9 5-{2-アセチルアミノ-2-[N,N-ジ(n-プロピル)カルバモイル]エチル}-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール

5-(2-アセチルアミノ-2-カルボキシエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール  
1. 34 gを塩化メチレン20 mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0. 75 mlおよびクロルギ酸イソブチル0. 68 mlを加え、室温で45分間反応させる。ついで冷却下、ジ(n-プロピル)アミン1. 35 mlを加えて、室温で1時間反応させる。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、数回水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下留去する。得られた残渣からジイソプロピルエーテルで結晶化することにより、標記化合物1. 5 gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

0. 78-0. 86 (6H), 1. 38-  
1. 58 (4H), 1. 98 (3H, s),  
2. 93-3. 08 (3H), 3. 10-

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1. 70 (3H, s), 1. 83 (3H, s),  
2. 53 (3H, s), 4. 52 (2H, d),  
5. 44 (1H, t), 6. 71 (1H, m),  
6. 78 (1H, d), 8. 50 (1H, d).  
(b) (a)で得られた2-メチル-4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)ピリジンN-オキシド1. 16 gに無水酢酸3 mlを加え、100~110℃で1時間加熱する。反応終了後、冷却し、メタノール10 mlおよびピリジン2 mlを加えて、室温で30分間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾燥し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1)にて精製することにより、2-アセトキシメチル-4-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)ピリジン5. 00 gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1. 76 (3H, s), 1. 81 (3H, s),  
2. 16 (3H, s), 4. 57 (2H, d),  
5. 16 (2H, s), 5. 46 (1H, m),  
6. 74 (1H, dd), 6. 87 (1H, d)  
8. 39 (1H, d)。

(c) (b)で得られた2・アセトキシメチル・4・  
(3・メチル・2・ブテニルオキシ)ピリジン  
470mgをメタノール5mlに溶解し、炭酸カリウ  
ム330mgを加えて室温で30分間反応させる。  
反応終了後、氷冷下、水0.5mlを加え、同温で  
30分間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、  
塩化メチレンで抽出する。抽出液を水および食塩  
水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶  
媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー(酢酸エチル:n・ヘキサン  
=2:1)にて精製することにより、標記化合物  
2・ヒドロキシメチル・4・(3・メチル・2・  
ブテニルオキシ)ピリジン320mgを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1. 76 (3H, s), 1. 81 (3H, s),

6. 78 (1H, d), 8. 16 (1H, d)。

(b) (a)で得られた2・メチル・4・シクロプロ  
ビルメトキシピリジンN・オキシド1. 3gに無  
水酢酸3mlを加え、100~110℃で1時間加  
熱攪拌する。反応終了後、冷却し、メタノール  
10mlおよびピリジン4mlを加えて、室温で1時  
間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、塩化メ  
チレンで抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリ  
ウム水溶液および水で洗浄後、無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥し、溶媒を留去する。得られた残渣の  
アセテート体をメタノール20mlに溶解し、炭酸  
カリウム0. 9gを加え、室温で30分間反応さ  
せる。反応終了後、参考例10(c)と同様に後  
処理し、精製することにより、標記化合物2・ヒ  
ドロキシメチル・4・シクロプロビルメトキシピ  
リジン520mgを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

0. 36 (2H, m), 0. 69 (2H, m),  
1. 27 (1H, m), 1. 90 (1H, br.  
s), 3. 87 (2H, d), 4. 70 (1H,

4. 56 (2H, d), 4. 70 (2H, s),  
5. 46 (1H, m), 6. 73 (1H, dd),  
6. 76 (1H, d), 8. 35 (1H, d)。

EIMS: m/z 193 (M<sup>+</sup>)

参考例11 2・ヒドロキシメチル・4・シクロ  
プロビルメトキシピリジン

(a) 2・メチル・4・ニトロピリジンN・オキ  
シド2. 31gをシクロプロビルカルビノール  
15mlおよび2・ブタノン30mlに溶解し、ヘキ  
サメチルホスホアミド3mlと炭酸カリウム  
4. 14gを加え、65℃で66時間加熱攪拌す  
る。反応終了後、冷却し、不溶物を除去後、酢酸  
エチルにて抽出する。参考例10(a)と同様に  
後処理し、精製することにより、2・メチル・4・  
シクロプロビルメトキシピリジンN・オキシド  
1. 90gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

0. 37 (2H, m), 0. 70 (2H, m),  
1. 27 (1H, m), 2. 59 (3H, s),  
3. 82 (2H, d), 6. 70 (1H, dd),

s), 6. 72 (1H, dd), 6. 76 (1H,  
d), 8. 34 (1H, d)。

EIMS: m/z 178 (M<sup>+</sup>-1)

実施例1: 5・ヒドロキシメチル・2・[(3,  
5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メ  
チルチオ]ベンズイミダゾール

(a) (3, 5・ジメチル・4・メトキシ・2  
・ピリジル)メタノール3. 34gを塩化メチレ  
ン40mlに溶解し、-15℃で塩化チオニル  
3. 65mlを加え、-10~-5℃で約20分間  
反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾  
固し、室温で乾燥させることにより、2・クロロ  
メチル・3, 5・ジメチル・4・メトキシピリジ  
ン塩酸塩2. 23gを得る。

(b) 5・ヒドロキシメチル・2・メルカプト  
ベンズイミダゾール1. 8gをエタノール20ml  
に懸濁し、氷冷下10N水酸化ナトリウム水溶液  
2mlを加えて溶解し、室温にてさらに15分間攪  
拌の後、(a)で得られた2・クロロメチル・3,  
5・ジメチル・4・メトキシピリジン塩酸塩

2: 23 gを加え、70℃で約1時間加熱攪拌する。反応終了後、析出した塩を除去後、溶媒を留去し、塩化メチレン・酢酸エチル(1:2)にて洗浄して減圧下乾燥後、標記化合物3.1 gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.78 (2H, s), 7.19 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.54 (1H, s), 8.26 (1H, s)。

実施例2: 5-クロロメチル-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

実施例1で得られた5-ヒドロキシメチル-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

2.96 gを、塩化メチレン60 mlに懸濁し、氷冷下で塩化チオニル1.18 mlを加え、同温にて約30分間反応させる。反応終了後、飽和炭酸水

30分間反応させる。反応終了後、実施例2と同様に後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)により精製して、標記化合物1.38 gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.70 (2H, s), 4.75 (2H, s), 7.23~7.29 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.98~7.96 (3H, m), 8.22 (1H, s)。

実施例4: 5-[2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル]-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

(a) 金属ナトリウム200 mgを乾燥したエタノール40 mlに溶解後、氷冷下でp-クロルベンゾイルアミノマロン酸ジエチル2.63 gを加え、室温にて30分間攪拌する。これに氷冷下で5-クロロメチル-2-[(3,5-ジメチル-4-

メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾールを加えて塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物2.85 gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.72 (2H, s), 7.21 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.55 (1H, s), 8.26 (1H, s)。

実施例3: 2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]-5-(p-トルエンスルホニルオキシメチル)ベンズイミダゾール

実施例1で得られた5-ヒドロキシメチル-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

1.02 gを、塩化メチレン20 mlに懸濁し、氷冷下p-トルエンスルホンクロライド650 mgおよびピリジン300 μlを加え、同温にて約

メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール2.78 gを乾燥エタノール20 mlに溶解して加え、室温にて一晩反応させる。反応終了後、塩を除去後、溶媒を留去して塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1)により精製して、5-[2-ビス(エトキシカルボニル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル]-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール1.5 gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.31 (6H, t), 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.31 (4H, q), 4.33 (2H, s), 6.82 (1H, dd), 7.20 (1H, s), 7.25 (1H, m), 7.39 (2H, d), 7.69 (2H, d),

8. 12 (1H, bd)、8. 26 (1H, s)、  
12. 75 (1H, bs)。

(b) (a) で得られた5・〔2・2・ビス  
(エトキシカルボニル)・2・(p・クロルベン  
ゾイル) アミノエチル〕・2・〔(3, 5・ジメ  
チル・4・メトキシ・2・ピリジル) メチルチオ〕  
ベンズイミダゾール1. 0gをエタノール16ml  
に溶解し、氷冷下で1N水酸化ナトリウム水溶液  
16mlを加えて、室温で1. 5時間攪拌する。反  
応終了後、pH5~6で反応液を減圧下濃縮して  
エタノールを除去後、塩酸酸性にて析出する結晶  
を回収し、水洗後、乾燥することにより5・〔2  
・カルボキシ・2・エトキシカルボニル・2・  
(p・クロルベンゾイル) アミノエチル〕・2・  
〔(3, 5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリ  
ジル) メチルチオ〕ベンズイミダゾール820mg  
を得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>:CDCl<sub>3</sub>=10:1)

δ:

1. 25 (3H, t)、2. 34 (3H, s)、

δ:

1. 22 (3H, t)、2. 23 (3H, s)、  
2. 30 (3H, s)、3. 24 (2H, m)、  
3. 75 (3H, s)、4. 15 (2H, m)、  
4. 63 (2H, s)、4. 74 (1H, m)、  
7. 04 (1H, t)、7. 33 (1H, s)、  
7. 36 (1H, d)、7. 40 (2H, d)、  
7. 83 (2H, d)、8. 14 (1H, s)。

実施例5: 5・〔2・カルボキシ・2・(p・  
クロルベンゾイル) アミノエチル〕・2・〔(3,  
5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリジル) メ  
チルチオ〕ベンズイミダゾール

(a) 実施例4 (b) で得られる5・〔2・カ  
ルボキシ・2・エトキシカルボニル・2・(p・  
クロルベンゾイル) アミノエチル〕・2・〔(3,  
5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリジル) メ  
チルチオ〕ベンズイミダゾール300mgを、水5  
mlに溶解し、氷冷下で1N水酸化ナトリウム水溶  
液5mlを加え、80℃で約3~4時間攪拌した後、  
さらに室温で一晩反応させる。反応終了後、塩酸

2. 38 (3H, s)、3. 76 (2H,

ABq.)、3. 92 (3H, s)、4. 24

(2H, m)、4. 91 (2H, s)、5. 0-

5. 8 (1H, bs)、6. 99 (1H, d)、

7. 27 (1H, s)、7. 45 (1H, d)、

7. 48 (2H, d)、7. 73 (2H, d)、

8. 04 (1H, s)。

(c) (b) で得られた5・〔2・カルボキシ  
・2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベ  
ンゾイル) アミノエチル〕・2・〔(3, 5・ジ  
メチル・4・メトキシ・2・ピリジル) メチルチ  
オ〕ベンズイミダゾール770mgを、減圧下

100℃で一晩反応させた後、反応物をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メ  
タノール=50:1) により精製して、5・〔2  
・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾ  
イル) アミノエチル〕・2・〔(3, 5・ジメチ  
ル・4・メトキシ・2・ピリジル) メチルチオ〕  
ベンズイミダゾール510mgを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>:CDCl<sub>3</sub>=5:1)

酸性にて析出する結晶を回収し、水洗後乾燥する

ことにより、5・〔2・2・ジカルボキシ・2・  
(p・クロルベンゾイル) アミノエチル〕・2・  
〔(3, 5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリ  
ジル) メチルチオ〕ベンズイミダゾール210mg  
を得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2. 20 (3H, s)、2. 27 (3H, s)、  
3. 1-3. 3 (1H, m)、3. 61 (1H,  
s)、3. 72 (1H, s) 3. 73 (3H,  
s)、4. 65 (2H, s)、6. 81 (1H,  
t)、7. 10 (1H, s)、7. 26 (1H,  
d)、7. 52 (2H, d)、7. 75 (2H,  
d)、8. 16 (1H, s)、8. 88 (1H,  
d)。

(b) (a) で得られた5・〔2・2・ジカル  
ボキシ・2・(p・クロルベンゾイル) アミノエ  
チル〕・2・〔(3, 5・ジメチル・4・メトキ  
シ・2・ピリジル) メチルチオ〕ベンズイミダゾ  
ール200mgを、減圧下100℃で約7~8時間

反応させ、さらに室温で2～3時間乾燥させることにより、標記化合物130mgを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s),  
3.22 (2H, dt), 3.2-3.8 (1H, m),  
3.73 (3H, s), 4.65 (2H, s),  
4.66 (1H, bs), 7.10 (1H, t),  
7.34 (1H, d), 7.39 (1H, t),  
7.46 (2H, d), 7.83 (2H, d),  
8.15 (1H, s), 8.74 (1H, d)。

実施例6: 5-[2-カルバモイル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル]-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

実施例4で得られた5-(2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール550mgを、エタノール10mlに溶解し、アン

モニア水20mlを加えて、室温で約8時間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾固して塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより、標記化合物480mgを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:  
2.19 (3H, s), 2.26 (3H, s),  
3.13 (2H, m), 3.72 (3H, s),  
4.64 (3H, bs), 7.11 (1H, t),  
7.3-7.4 (1H, m), 7.48 (2H, d),  
7.76 (1H, d), 7.83 (2H, d),  
8.15 (1H, s), 8.60 (1H, d)。

実施例7: 5-[2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル]-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

実施例5で得られた5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2

-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール260mgを、塩化水素エタノール溶液10mlに溶解し、80℃で約2時間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮乾固し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1)により精製して、標記化合物185mgを得る。

NMR スペクトルデータは、実施例4の化合物のスペクトルデータと一致していた。

実施例8: 5-ヒドロキシメチル-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

(a) 2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-メトキシピリジン2.20gを塩化メチレン20mlに溶解し-15℃でN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)10mlおよび塩化チオニル2.41mlを

加え、室温で約40分間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾固し、室温で乾燥させることにより、2-クロロメチル-3-メチル-4-メトキシピリジン塩酸塩2.64gを得る。  
(b) 5-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンズイミダゾール2.16gをエタノール24mlに懸濁し、氷冷下10N水酸化ナトリウム水溶液2.4mlを加えて溶解し、室温にてさらに10分間攪拌の後、(a)で得られた2-クロロメチル-3-メチル-4-メトキシピリジン塩酸塩2.64gを加え、80℃で約1時間加熱攪拌する。反応終了後、析出した塩を除去後、溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1~10:1)にて精製することにより、標記化合物3.63gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>:DMSO-d<sub>6</sub>=10:1) δ:

2.28 (3H, s), 3.93 (3H, s),  
4.57 (2H, s), 4.75 (2H, s),

6. 84 (1H, d)、7. 21 (1H, dd)、  
7. 50 (1H, d)、7. 56 (1H, d)、  
8. 36 (1H, d)。

実施例9：5・クロロメチル・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

実施例8で得られた5・ヒドロキシメチル・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール1. 89 gを塩化メチレン20 mlに懸濁し-10℃にてN, N・ジメチルホルムアミド0. 1 mlおよび塩化チオニル0. 79 mlを加え同温にて約1時間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾燥し、ジエチルエーテルでスラリー洗し回収した後、乾燥することにより、標記化合物の塩酸塩2. 11 gを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2. 31 (3H, s)、4. 10 (3H, s)、  
4. 88 (2H, s)、4. 97 (2H, s)、  
7. 34 (1H, d)、7. 54 (2H, m)、

下留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1~50:1)により精製して、5・[(2・2・ビス(エトキシカルボニル)・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール1. 57 gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1. 32 (6H, t)、2. 25 (3H, s)、  
3. 86 (2H, s)、3. 91 (3H, s)、  
4. 32 (4H, q)、4. 33 (2H, s)、  
6. 76 (1H, d)、6. 81 (1H, dd)、  
7. 17 (1H, d)、7. 18 (1H, s)、  
7. 39 (1H, m)、7. 40 (2H, d)、  
7. 69 (2H, d)、8. 11 (1H, br. s)。

(b) (a)で得られた5・[(2・2・ビス(エトキシカルボニル)・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・[(3・メチル・4・メト

7. 64 (1H, s)、8. 70 (1H, d)。

実施例10：5・[(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

(a) 60%水酸化ナトリウム465 mgを乾燥N, N・ジメチルホルムアミド5 mlに懸濁し、氷冷下p・クロルベンゾイルアミノマロン酸ジエチル3. 76 gをN, N・ジメチルホルムアミド10 mlに溶解した液を加え、10~15℃にて約1時間攪拌する。この反応液を冷却し、氷冷下5・クロロメチル・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール塩酸塩1. 48 gをN, N・ジメチルホルムアミド20 mlおよびジイソプロピルエチルアミン0. 69 mlに溶解した液に添加し、同温で1時間、10~15℃で2時間攪拌後、さらに室温にて一晚反応させる。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を水および飽和食塩水でよく洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧

キシ 2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール640 mgをエタノール10 mlに溶解し氷冷下1 N. 水酸化ナトリウム水溶液10 mlを加えて、室温で1. 5時間攪拌する。反応終了後、反応液を1 N. HClで中和し減圧下濃縮後、pH 5~6にて析出する結晶を回収し水洗、乾燥することにより、5・[(2・カルボキシ・2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール540 mgを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1. 19 (3H, t)、2. 20 (3H, s)、  
3. 65 (2H, ABq)、3. 87 (3H, s)、  
4. 18 (2H, m)、4. 66 (2H, s)、  
6. 78 (1H, d)、6. 97 (1H, d)、  
7. 08 (1H, s)、7. 29 (1H, d)、  
7. 53 (2H, d)、7. 72 (1H, s)、  
7. 74 (2H, d)、8. 26 (1H, d)。

(c) (b)で得られた5・[(2・カルボキシ・2・

エトキシカルボニル・2・(p-クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3-メチル・4-メトキシ・2-ピリジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール515mgをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、100℃で約20分間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾固して、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)により精製して、5・〔2-エトキシカルボニル・2・(p-クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3-メチル・4-メトキシ・2-ピリジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール520mgを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1. 3.0 (3H, t), 2.26 (3H, s), 3.36 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.23 (2H, ABq), 4.36 (2H, s), 5.06 (1H, m), 6.56 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.29 (1H, s), 7.38 (2H, d),

ル・3-メチル・4・(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン塩酸塩3.40gを加え、80℃で約30分間加熱撹拌する。反応終了後、析出した塩を除去後、溶媒を留去し、得られる残渣をクロロホルム:メタノール=10:1で結晶化することにより、標記化合物4.05gを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2. 2.7 (3H, s), 4.58 (2H, s), 4.76 (2H, s), 4.90 (2H, q), 7.11 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.42 (2H, m), 8.36 (1H, d)。

実施例12: 5・クロロメチル・2・〔(3-メチル・4・(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)・2-ピリジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール

実施例11で得られた5・ヒドロキシメチル・2・〔(3-メチル・4・(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)・2-ピリジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール3.45gを塩化レチレン60mlに懸濁し氷冷下N,N-ジメチルホルムア

ミド0.12mlおよび塩化チオニル1.19mlを加え同温にて30分間、さらに5~10℃で約1時間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾固し、ジエチルエーテルで粉末とし、スラリー洗し回収した後、乾燥することにより、標記化合物の塩酸塩3.36gを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2. 2.7 (3H, s), 4.73 (2H, s), 4.85 (2H, s), 4.86 (2H, q), 7.09 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.42 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.32 (1H, d)。

実施例13: 5・〔2-エトキシカルボニル・2・(p-クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3-メチル・4・(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)・2-ピリジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール

実施例10と同様に5・クロロメチル・2・〔(3-メチル・4-メトキシ・2-ピリジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール塩酸塩に代えて

5・クロロメチル・2・〔(3・メチル・4・  
(2, 2, 2・トリフルオロエトキシ)・2・ピ  
リジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール塩酸塩  
をp・クロルベンゾイルアミノマロン酸ジエチル  
ナトリウム塩と反応させ、アルカリ加水分解の後、  
脱炭酸することにより、標記化合物を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1. 30 (3H, t), 2. 32 (3H, s),  
3. 38 (2H, m), 4. 25 (2H, q),  
4. 39 (2H, s), 4. 44 (2H, q),  
5. 05 (1H, m), 6. 60 (1H),  
6. 75 (1H), 6. 95 (1H), 7. 38  
(2H, d), 7. 67 (2H, d), 8. 25  
- 8. 40 (2H)。

実施例14: 5・ヒドロキシメチル・2・〔2・  
(N, N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ〕ベ  
ンズイミダゾール

(a) 2・(N, N・ジメチルアミノ)ベンジル  
アルコール0. 91gを塩化メチレン6mlに溶解  
し、水冷下塩化チオニル1. 31mlを加え、室温

7. 48 (1H, dd)。

実施例15: 5・クロロメチル・2・〔2・  
(N, N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ〕ベン  
ズイミダゾール

実施例14で得られた5・ヒドロキシメチル・  
2・(2・N, N・ジメチルアミノベンジルチオ)  
ベンズイミダゾールより、実施例12と同様に反  
応させることにより、標記化合物を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2. 96 (6H, s), 4. 38 (2H, s),  
4. 70 (2H, s), 7. 14-7. 30 (4  
H, m), 7. 40-7. 52 (3H, m)。

実施例16: 5・〔2・エトキシカルボニル・  
2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・  
2・〔2・(N, N・ジメチルアミノ)ベンジル  
チオ〕ベンズイミダゾール

(a) 実施例10の(a)と同様に5・クロロメ  
チル・2・〔(3・メチル・4・メトキシ・2・  
ピリジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール塩酸  
塩に代えて5・クロロメチル・2・〔2・(N,

で約40分間反応させる。反応終了後、反応液を  
減圧下濃縮乾燥し、室温で乾燥させることにより、  
2・(N, N・ジメチルアミノ)ベンジルクロラ  
イド塩酸塩1. 23gを得る。

(b) 5・ヒドロキシメチル・2・メルカプトベ  
ンズイミダゾール1. 08gをエタノール12ml  
に懸濁し、水冷下10N. 水酸化ナトリウム水溶  
液1. 2mlを加えて溶解し、室温にてさらに10  
分間攪拌の後、(a)で得られた2・(N, N・  
ジメチルアミノ)ベンジルクロライド塩酸塩  
1. 23gを加え、同温で約1時間攪拌する。反  
応終了後、析出した塩を除去後、溶媒を留去し、  
得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
イー(クロロホルム:メタノール=20:1~  
10:1)にて精製することにより、標記化合物  
1. 50gを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2. 93 (6H, s), 4. 36 (2H, s),  
4. 73 (2H, s), 7. 11-7. 28  
(4H, m), 7. 39-7. 42 (2H, m),

N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ〕ベンズイミ  
ダゾール900mgをp・クロルベンゾイルアミノ  
マロン酸ジエチルナトリウム塩と反応させ、後処  
理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=100:  
1~50:1)により精製して、5・〔2・2・  
ビス(エトキシカルボニル)・2・(p・クロル  
ベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔2・(N,  
N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ〕ベンズイミ  
ダゾール820mgを得る。

MR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1. 31 (6H, m), 2. 72 (6H, m),  
3. 83 (2H, s), 4. 30 (6H, m),  
6. 77 (1H, d), 6. 9-7. 3 (5H,  
m), 7. 39 (2H, d), 7. 4-7. 5  
(2H, m), 7. 67 (2H, d)。

(b) (a)で得られた5・〔2・2・ビス(エトキ  
シカルボニル)・2・(p・クロルベンゾイル)  
アミノエチル〕・2・〔2・(N, N・ジメチル  
アミノ)ベンジルチオ〕ベンズイミダゾール



365mgを実施例10の(b)と同様にエタノール中でアルカリ加水分解し、pH4~5にて析出する結晶を回収し水洗、乾燥することにより、5・

〔2・カルボキシ・2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔2・(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ〕ベンズイミダゾール280mgを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1. 2.0 (3H, t), 2.70 (6H, s), 3.66 (2H, ABq), 4.20 (2H, m), 4.60 (2H, s), 6.78 (1H, d), 7.0-7.1 (2H, m), 7.18-7.32 (3H, m), 7.42 (1H, d), 7.52 (2H, d), 7.66 (1H, s), 7.75 (2H, d)。

(c) (b)で得られた5・〔2・カルボキシ・2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔2・(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ〕ベンズイミダゾール233mgをN,N・ジメチルホルムアミド2mlに

溶解し、100℃で約10分間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾燥して、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=50:1)により精製して、5・〔2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔2・(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ〕ベンズイミダゾール180mgを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1. 2.9 (3H, t), 2.77 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.35 (2H, m), 4.22 (2H, q), 4.35 (2H, ABq), 5.04 (1H, q), 6.55 (1H, d), 6.88 (1H, d), 7.03 (1H, br. s), 7.12-7.51 (8H), 7.64 (2H, d)。

実施例17: 5・〔2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3,5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール

3.30 (2H, dt), 3.65・3.66 (3H, s), 4.13 (2H, q), 4.69 (3H, m), 7.23 (1H, d), 7.48 (2H, d), 7.52 (2H, m), 7.83 (2H, d), 7.97・8.15 (1H, s), 8.90 (1H, d)。

実施例18: 5・〔2・カルバモイル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3,5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール

5・〔2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3,5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール140mgをエタノール1mlに溶解し、氷冷下アンモニア水2mlを加え、室温で7~8時間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、析出する結晶を回収し、冷水で洗浄後乾燥させることにより、標記化合物90mgを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

ニル

5・〔2・エトキシカルボキシ・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3,5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール280mgを、塩化メチレン3mlに溶解し、-15℃に冷却下これに70% m・クロロ過安息香酸117mgを塩化メチレン1mlに溶解して加え、-10~-5℃で約30分間攪拌する。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンにて抽出する。

塩化メチレン層をチオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。得られた残渣をヘキサシ・ジエチルエーテル(1:2)で洗浄後、乾燥することにより、標記化合物250mgを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>:CDCl<sub>3</sub>=10:1) δ:

1. 1.1・1.18 (6H, t), 2.13・2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s),

2. 13・2. 14 (3H, s)、2. 18 (3H, s)、3. 18 (2H, d)、3. 64・3. 65 (3H, s)、4. 63-4. 76 (3H, m)、7. 12 (1H, s)、7. 30 (1H, d)、7. 49 (2H, d)、7. 62 (1H, bs)、7. 83 (2H, d)、7. 98・8. 15 (1H, s)、8. 64 (1H, d)。

実施例19: 5・〔2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール

5・〔2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール325mgを塩化メチレン3. 6mlに溶解しこれに-15℃に冷却下70% m・クロロ過安息香酸146mgを塩化メチレン1mlに溶解して加え、同温で約30分間攪拌する。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加

え、塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層をチオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去する。得られた残渣をヘキサン・ジエチルエーテル(1:2)で粉末とし、スラリー洗し回収した後、乾燥することにより、標記化合物320mgを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1. 10・1. 16 (3H, t)、2. 11・2. 12 (3H, s)、3. 21-3. 41 (2H, m)、3. 84・3. 85 (3H, s)、4. 11 (2H, q)、4. 65-4. 77 (3H, m)、6. 88・6. 93 (1H, d)、7. 2-7. 7 (3H, m)、7. 51 (2H, d)、7. 83 (2H, d)、7. 97・8. 21 (1H, d)、8. 94 (1H, d)、13. 47 (1H, br. s)。

実施例20: 5・〔2・カルバモイル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール

5・〔2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール110mgをエタノール1mlに溶解し氷冷下アンモニア水4mlを加え室温で8時間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、析出する結晶を回収し冷水で洗浄後乾燥させることにより、標記化合物75mgを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2. 10・2. 11 (3H, s)、3. 18 (2H, m)、3. 85 (3H, s)、4. 63-4. 78 (3H, m)、6. 93 (1H, d)、7. 12 (1H, s)、7. 30 (1H, d)、7. 48-7. 53 (3H, m)、7. 61 (1H, s)、7. 82 (2H, d)、7. 97

・8. 21 (1H, d)、8. 64 (1H, d)、13. 56 (1H, br. s)。

実施例21: 5・〔2・カルボキシ・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール

5・〔2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール110mgをエタノール1. 6mlに溶解し氷冷下1N. 水酸化ナトリウム0. 4mlを加え室温で約1時間攪拌する。反応終了後、反応液をpH9に調整し、減圧下濃縮し、水層を塩化メチレンで洗浄後、セファデックスLH-20カラムクロマトグラフィー(50%メタノール水)により精製し、目的物の分画を回収し、減圧乾燥することにより、標記化合物80mgを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2. 12 (3H, s)、3. 14-3. 50

(2H, m)、3. 85 (3H, s)、4. 29 (1H, m)、4. 64 (2H, ABq)、6. 93 (1H, d)、7. 11 (1H, d)、7. 39-7. 48 (4H, m)、7. 71 (2H, d)、7. 92 (1H, d)、8. 23 (1H, d)。

実施例22: 5-(2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-メルカプトベンズイミダゾール

5-(2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2, 1, 3-ベンゾゼレナジアゾール2. 0gをエタノール50mlおよびN, N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、アンモニア水10mlを加え、60℃で攪拌しながら硫化水素ガスを15分間吹き込み、さらに同温で30分間反応させる。反応終了後、冷却して不溶物を除去し、反応液を減圧下濃縮乾燥した後、酢酸エチルにて抽出し、水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去する。

ついで、得られた残渣をN, N-ジメチルホル

ムアミド20mlに溶解し、二硫化炭素5mlを加えて、室温で約2時間反応させる。反応終了後、不溶物を分別後、反応液を減圧下濃縮し、エタノールより結晶化することにより、標記化合物1. 8gを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>: CD<sub>3</sub>OD=5:1)  
δ:  
1. 16 (3H, t)、3. 16 (2H, dq)  
4. 11 (2H, q)、4. 64 (1H, m)、7. 05-7. 10 (3H)、7. 51 (2H, d)、7. 82 (2H, d)、8. 89 (1H, d)。

FDMS: m/z 404 (M<sup>+</sup>+1)

実施例23: 5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-メルカプトベンズイミダゾール

5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2, 1, 3-ベンゾゼレナジアゾール5. 0gをN, N-ジメチルホルムアミド45mlに懸濁し、アンモニア水15mlを

実施例24: 5-(2-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-メルカプトベンズイミダゾール

5-(2-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2, 1, 3-ベンゾゼレナジアゾール1. 55gより実施例22と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物1. 36gを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>: CD<sub>3</sub>OD=5:1)  
δ:

2. 90 (3H, s)、2. 94 (3H, s)、3. 05 (2H, dq)、5. 05 (1H, q)、7. 0-7. 1 (3H)、7. 50 (2H, d)、7. 86 (2H, d)、8. 82 (1H, d)。

FDMS: m/z 403 (M<sup>+</sup>+1)

実施例25: 5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-メルカプトベンズイミダゾール

5-(2-エトキシカルボニル-2-(p-7

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>: CD<sub>3</sub>OD=5:1)  
δ:

3. 08 (2H, dq)、4. 65 (1H, m)、7. 00-7. 17 (3H)、7. 48 (2H, d)、7. 81 (2H, d)、8. 57 (1H, d)。

FDMS: m/z 375 (M<sup>+</sup>+1)

ロルベンゾイル) アミノエチル)・2, 1, 3-  
ベンゾセレナジアゾール 410 mg を N, N-ジメ  
チルホルムアミド 5 ml に溶解し、4 N, NaOH  
1 ml を加え、室温で 1 時間反応させる。反応終了  
後、反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、塩  
酸酸性より析出する結晶を回収し、水洗後、乾燥  
することにより、標記化合物 330 mg を得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>: CD<sub>3</sub>OD=5:1)  
δ:

3.17 (2H, d), 4.62 (1H, m)  
7.02-7.12 (3H), 7.50 (2H,  
d), 7.81 (2H, d), 8.87 (1H,  
d)。

EIMS: m/z 375 (M<sup>+</sup>)

実施例 26: 5-(2-アセチルアミノ・2-  
エトキシカルボニルエチル)・2-メルカプトベ  
ンズイミダゾール

5-(2-アセチルアミノ・2-エトキシカル  
ボニルエチル)・2, 1, 3-ベンゾセレナジア  
ゾール 9.55 g をエタノール 200 ml に溶解し、

実施例 27: 5-(2-アセチルアミノ・2-  
カルバモイルエチル)・2-メルカプトベンズイ  
ミダゾール

5-(2-アセチルアミノ・2-カルバモイル  
エチル)・2, 1, 3-ベンゾセレナジアゾール  
1.9 g を実施例 22 と同様に反応し、不溶物を  
除去後、反応液を減圧下濃縮乾固し、乾燥した残  
渣を N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解  
し、二硫化炭素 7 ml を加えて、室温で 3 時間反応  
させる。反応終了後、実施例 26 と同様に後処理  
することにより、標記化合物 1.7 g を得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.75 (3H, s), 2.74 (1H, t),  
3.01 (1H, d), 4.41 (1H, m),  
7.03 (4H, m), 7.45 (1H, s),  
8.01 (1H, d), 12.43 (1H, s),  
12.48 (1H, s)。

EIMS: m/z 278 (M<sup>+</sup>)

アンモニア水 45 ml を加え、60℃で攪拌しなが  
ら硫化水素ガスを 10 分間吹き込み、さらに同温  
で 30 分間反応させる。反応終了後、冷却して不  
溶物を除去し、反応液を減圧下濃縮乾固する。つ  
いで、得られた残渣を N, N-ジメチルホルムア  
ミド 84 ml に溶解し、二硫化炭素 14 ml を加え、  
60℃で約 30 分間反応させる。反応終了後、不  
溶物を回収後、反応液を減圧下濃縮し、残渣をジ  
エチルエーテル・酢酸エチルで洗浄後、粉末とし  
て回収し、乾燥することにより、標記化合物  
7.84 g を得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>: CDCl<sub>3</sub>=5:1)  
δ:

1.17 (3H, t), 1.84 (3H, s),  
2.99 (2H, m), 4.09 (2H, m),  
4.51 (1H, m), 6.94 (1H, d),  
7.02 (2H, m), 8.16 (1H, d),  
12.35 (1H, s), 12.37 (1H, s)  
FDMS: m/z 307 (M<sup>+</sup>)

実施例 28: 5-(2-アセチルアミノ・2-  
(N, N-ジ(n-プロピル)カルバモイル)エ  
チル)・2-メルカプトベンズイミダゾール

5-(2-アセチルアミノ・2-(N, N-ジ  
(n-プロピル)カルバモイル)エチル)・2,  
1, 3-ベンゾセレナジアゾール 1.3 g を実施  
例 27 と同様に反応し、後処理することにより、  
標記化合物 1.08 g を得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

0.69-0.80 (6H), 1.32-  
1.50 (4H), 1.81 (3H, s),  
2.75-3.30 (6H), 4.83 (1H,  
q), 6.95-7.30 (3H), 8.27  
(1H, d)。

EIMS: m/z 362 (M<sup>+</sup>)

実施例 29: 5-(2-カルバモイル・2-  
(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)・2-  
[(3, 5-ジメチル・4-メトキシ・2-ピロ  
ジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

5-(2-カルバモイル・2-(p-クロルベ

ンゾイル) アミノエチル]・2・メルカプトベン  
ズイミダゾール940mgを乾燥したN, N・ジメ  
チルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カ  
リウム690mgおよび、2・クロルメチル・3,  
5・ジメチル・4・メトキシピリジン塩酸塩  
580mgをN, N・ジメチルホルムアミド3mlに  
溶解した液を加え、80℃で1.5時間反応させ  
る。反応終了後、塩化メチレンにて抽出し、塩化  
レチメン留を水および食塩水で洗浄した後、無水  
硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去す  
る。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー(クロロホルム:メタノール=25:1)  
にて精製することにより、標記化合物820mgを  
得る。

NMRスペクトルデータは、実施例6の化合物の  
スペクトルデータと一致していた。

以下、実施例29と同様にして、2・クロルメ  
チル・3, 5・ジメチル・4・メトキシピリジン  
の代わりに、(A) 2・クロルメチル・3・メチ  
ル・4・置換ピリジンまたは2・クロルメチルピ

実施例31: 5・[2・カルバモイル・2・  
(p・クロルベンゾイル) アミノエチル]・2・  
[13・メチル・4・(2, 2, 3, 3・テトラ  
フルオロ・1・プロポキシ)・2・ピリジル] メ  
チルチオ] ベンズイミダゾール

(A) 2・クロルメチル・3・メチル・4・(2,  
2, 3, 3・テトラフルオロ・1・プロポキシ)  
ピリジン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2. 24 (3H, s), 2. 9-3. 4 (2H,  
m), 4. 04 (1H, m), 4. 64-  
4. 72 (2H, m), 4. 68 (2H, s),  
6. 57 (1H, t), 7. 00-7. 58  
(5H), 7. 47 (2H, d), 7. 82 (2  
H, m), 8. 26 (1H, m), 8. 58 (1  
H, m), 12. 46 (1H, br. s)。

実施例32: 5・[2・カルバモイル・2・  
(p・クロルベンゾイル) アミノエチル]・2・  
[12・ピリジル] メチルチオ] ベンズイミダゾ

ール

リジンあるいは2・(N, N・ジメチルアミノ)  
ベンジルクロライドおよび5・[2・カルバモイ  
ル・2・(p・クロルベンゾイル) アミノエチル]  
・2・メルカプトベンズイミダゾールを出発原料  
として、実施例30~33の標記化合物を得る。

実施例30: 5・[2・カルバモイル・2・  
(p・クロルベンゾイル) アミノエチル]・2・  
[13・メチル・4・(2, 2, 2・トリフルオ  
ロエトキシ)・2・ピリジル] メチルチオ] ベン  
ズイミダゾール

(A) 2・クロルメチル・3・メチル・4・(2,  
2, 2・トリフルオロエトキシ) ピリジン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2. 24 (3H, s), 3. 31 (2H, d),  
4. 66 (1H, m), 4. 68 (2H, s),  
4. 85 (2H, q), 7. 05-7. 56 (5  
H), 7. 47 (2H, d), 7. 81 (1H,  
d), 7. 83 (1H, d), 8. 28 (1H,  
d), 8. 57 (1H, m), 12. 46 (1H,  
d)。

(A) 2・クロルメチルピリジン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

3. 05 (1H, q), 3. 19 (1H, q),  
4. 82 (2H, s), 4. 89 (1H, m),  
7. 05-7. 85 (10H), 8. 50 (1H,  
m), 8. 58 (1H, d)。

実施例33: 5・[2・カルバモイル・2・  
(p・クロルベンゾイル) アミノエチル]・2・  
[2・(N, N・ジメチルアミノ) ベンジルチオ]  
ベンズイミダゾール

(A) 2・(N, N・ジメチルアミノ) ベンジル  
クロライド

NMR (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD=5:1) δ:

2. 88 (6H, s), 3. 19 (1H, q),  
3. 27 (1H, q), 4. 43 (2H, s),  
4. 85 (1H, q), 7. 06 (1H, q),  
7. 12 (1H, t), 7. 16 (1H, d),  
7. 27 (1H, t), 7. 32 (1H, m),  
7. 37 (2H, d), 7. 45 (1H, dd),  
7. 63 (1H, d), 7. 68 (2H, d)。

実施例34: 5-(2-(N,N-ジメチルカルバモイル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

5-(2-(N,N-ジメチルカルバモイル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-メルカプトベンズイミダゾール403mgを乾燥したN,N-ジメチルホルムアミド6mlに懸濁しこれに炭酸カリウム276mgおよび2-クロルメチル-3-メチル-4-メトキシピリジン塩酸塩230mgを加え、80℃で3時間反応させる。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、得られる残渣を実施例29と同様に精製することにより、標記化合物490mgを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.26 (3H, s), 2.57 (3H, br. s), 2.83 (3H, s), 3.23 (2H,

5.34 (1H, q), 7.01 (1H, q), 7.11-7.19 (2H), 7.25-7.30 (2H), 7.41 (2H, d), 7.47 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.75 (2H, d)。

実施例36: 5-(2-アセチルアミノ-2-カルバモイルエチル)-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

2-クロルメチル-3-メチル-4-メトキシピリジンと5-(2-アセチルアミノ-2-カルバモイルエチル)-2-メルカプトベンズイミダゾールを実施例29と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.92 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.15 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.73 (1H, m), 6.80 (1H), 6.88 (1H), 7.05 (1H), 7.20 (1H), 8.35 (1H)。

m), 3.91 (3H, s), 4.37 (2H, s), 5.34 (1H, m), 6.79 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.40 (2H, d), 7.45 (1H, br. s), 7.74 (2H, d), 8.35 (1H, d)。

実施例35: 5-(2-(N,N-ジメチルカルバモイル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ)ベンズイミダゾール

実施例33と同様に、2-クロルメチル-3-メチル-4-メトキシピリジンの代わりに、2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルクロライドを5-(2-(N,N-ジメチルカルバモイル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-メルカプトベンズイミダゾールと反応させ、後処理し精製することにより、標記化合物を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD=5:1) δ:

2.80-2.90 (12H), 3.05-3.20 (2H), 4.44 (2H, ABq),

実施例37: 5-(2-アセチルアミノ-2-カルバモイルエチル)-2-[(2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ)ベンズイミダゾール

実施例35と同様に2-クロルメチル-3-メチル-4-メトキシピリジンの代わりに、2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルクロライドと5-(2-アセチルアミノ-2-カルバモイルエチル)-2-メルカプトベンズイミダゾールを反応させ、後処理することにより、標記化合物を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.93 (3H, s), 2.90 (6H, s), 3.09 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.70 (1H, q), 7.00 (1H, d), 7.10-7.20 (4H), 7.24 (1H, d), 7.45 (1H, d)。

実施例38: 5-(2-アセチルアミノ-2-カルバモイルエチル)-2-[(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-2-ピリジル]メチ

ルチオ}ベンズイミダゾール

参考例10で調製される2・ヒドロキシメチル・4・(3・メチル・2・ブテニルオキシ)ピリジンに塩化チオニルを実施例1の(a)と同様に反応させて得られる、2・クロルメチル・4・(3・メチル・2・ブテニルオキシ)ピリジン塩酸塩と、5・(2・アセチルアミノ・2・カルバモイルエチル)・2・メルカプトベンズイミダゾールを実施例29と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1. 76 (3H, s), 1. 81 (3H, s), 1. 98 (3H, s), 3. 08 (1H, q), 3. 22 (1H, q), 4. 29 (2H, s), 4. 58 (2H, d), 4. 73 (1H, q), 5. 45 (1H, m), 5. 55 (1H, br. s), 6. 11 (1H, br. s), 6. 50 (1H, d), 6. 78 (1H, q), 6. 87 (1H, d), 7. 05 (1H, d), 7. 36-7. 52 (3H), 8. 43 (1H, d)。

実施例40: 5・(2・アセチルアミノ・2・(N, N・ジ(n・プロピル)カルバモイル)エチル)・2・(2・(N, N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ}ベンズイミダゾール

2・クロルメチル・3・メチル・4・メトキシピリジンの代わりに2・(N, N・ジメチルアミノ)ベンジルクロライドと5・(2・アセチルアミノ・2・(N, N・ジ(n・プロピル)カルバモイル)エチル)・2・メルカプトベンズイミダゾールを実施例29と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

0. 80 (6H), 1. 30-1. 55 (4H), 1. 98 (3H), 2. 60-3. 10 (6H), 2. 92 (6H, s), 3. 40 (1H, br. s), 4. 38 (2H, s), 5. 10 (1H, m), 6. 40 (1H, br. s), 7. 0-7. 53 (7H)。

実施例39: 5・(2・アセチルアミノ・2・(N, N・ジ(n・プロピル)カルバモイル)エチル)・2・(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ}ベンズイミダゾール

2・クロルメチル・3・メチル・4・メトキシピリジンと5・(2・アセチルアミノ・2・(N, N・ジ(n・プロピル)カルバモイル)エチル)・2・メルカプトベンズイミダゾールを実施例29と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

0. 80 (6H), 1. 20-1. 60 (4H), 1. 99 (3H, s), 2. 25 (3H, s), 2. 55-3. 15 (5H), 3. 44 (1H, m), 3. 90 (3H, s), 4. 35 (2H, s), 5. 12 (1H, q), 6. 41 (1H, d), 6. 78 (1H, d), 7. 02 (1H, d), 7. 30-7. 53 (3H), 8. 37 (1H, d)。

実施例41: 5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・(3・5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ}ベンズイミダゾール

5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・メルカプトベンズイミダゾール1. 0gを乾燥したN, N・ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム690mgおよび、2・クロルメチル・3・5・ジメチル・4・メトキシピリジン塩酸塩580mgをN, N・ジメチルホルムアミド3mlに溶解した液を加え、80℃で3時間反応させる。

反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を水および食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1~50:1)にて精製することにより、標記化合物

1. 11gを得る。

NMRスペクトルデータは、実施例4の化合物の

スペクトルデータと一致していた。

以下、実施例 41 と同様にして、2・クロルメチル・3, 5・ジメチル・4・メトキシピリジンの代わりに、(A) 2・クロルメチル・3・置換または無置換・4・置換ピリジンあるいは 2・

(N, N・ジメチルアミノ) ベンジルクロライド および 5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル) アミノエチル)・2・メルカプトベンズイミダゾールを出発原料として、実施例 42~44 の標記化合物を得る。

実施例 42: 5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル) アミノエチル)・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル) メチルチオ] ベンズイミダゾール

(A) 2・クロルメチル・3・メチル・4・メトキシピリジン

NMR スペクトルデータは、実施例 10 の化合物のスペクトルデータと一致していた。

ジル) メチルチオ] ベンズイミダゾール

(A) 2・クロルメチル・4・シクロプロピルメトキシピリジン

参考例 11 で調製される 2・ヒドロキシメチル・4・シクロプロピルメトキシピリジンより、実施例 8 (3) と同様に反応することにより得られる 2・クロルメチル・4・シクロプロピルメトキシピリジン塩酸塩を用いる。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

0. 35 (2H, m), 0. 69 (2H, m), 1. 2-1. 37 (4H, m), 3. 30-3. 45 (2H, m), 3. 89 (2H, d), 4. 2-4. 3 (4H, m), 5. 08 (1H, m), 6. 58 (1H, d), 6. 82 (1H, dd), 6. 88 (1H, d), 6. 98 (1H, dd), 7. 33 (1H, d), 7. 39 (2H, d), 7. 49 (1H, d), 7. 68 (2H, d), 8. 37 (1H, d)。

実施例 45: 5・(2・アセチルアミノ・2・エトキシカルボニルエチル)・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル) メチルチオ] ベンズイミダゾール

実施例 43: 5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル) アミノエチル)・2・[(13・メチル・4・(2, 2, 2・トリフルオロエトキシ)・2・ピリジル) メチルチオ] ベンズイミダゾール

(A) 2・クロルメチル・3・メチル・4・(2, 2・トリフルオロエトキシ) ピリジン

NMR スペクトルデータは、実施例 13 の化合物のスペクトルデータと一致していた。

実施例 44: 5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル) アミノエチル)・2・(2・(N, N・ジメチルアミノ) ベンジルチオ) ベンズイミダゾール

(A) 2・(N, N・ジメチルアミノ) ベンジルクロライド

NMR スペクトルデータは、実施例 16 の化合物のスペクトルデータと一致していた。

実施例 45: 5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル) アミノエチル)・2・[(4・シクロプロピルメトキシ・2・ピリル・4・メトキシ・2・ピリジル) メチルチオ] ベンズイミダゾール

5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル) アミノエチル)・2・メルカプトベンズイミダゾールの代わりに 5・(2・アセチルアミノ・2・エトキシカルボニルエチル)・2・メルカプトベンズイミダゾールを出発原料として、実施例 32 と同様にして、2・クロルメチル・3・メチル・4・メトキシピリジンを反応させ、後処理することにより、標記化合物を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1. 25 (3H, t), 1. 98 (3H, s), 2. 26 (3H, s), 3. 22 (2H, d), 3. 91 (3H, s), 4. 18 (2H, q), 4. 37 (2H, s), 4. 88 (1H, m), 5. 95 (1H, d), 5. 78 (1H, d), 6. 92 (1H, d), 7. 28 (1H, d), 7. 44 (1H, br. s), 8. 37 (1H, d)。



実施例47: 5-(2-アセチルアミノ-2-エトキシカルボニルエチル)-2-(2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ)ベンズイミダゾール

2-クロルメチル-3-メチル-4-メトキシピリジンの代わりに2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルクロライドと5-(2-アセチルアミノ-2-エトキシカルボニルエチル)-2-メルカプトベンズイミダゾールを出発原料として、実施例45と同様に標記化合物を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1. 24 (3H, t), 1.96 (3H, s),  
2.94 (6H, s), 3.20 (2H, m),  
4.16 (2H, m), 4.37 (2H, s),  
4.87 (1H, m), 5.94 (1H, d),  
6.88 (1H, dd), 7.13-7.31  
(5H), 7.49 (1H, dd)。

実施例48: 5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-(2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ)ベ

ンズイミダゾール

5-(2-アセチルアミノ-2-エトキシカルボニルエチル)-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール530mgをエタノール6mlに溶解し、氷冷下1N、水酸化ナトリウム水溶液2mlを加え、室温で約1時間反応させる。反応終了後、反応液を中和後、減圧下濃縮し、水を加え塩酸性pH1-2に調整し、ダイアイオンHP-20(15-30%アセトン水にて溶出)で精製し、凍結乾燥することにより、標記化合物400mgを得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.78 (3H, s), 2.21 (3H, s),  
3.02 (2H, dq), 3.86 (3H, s),  
4.42 (1H, m), 4.67 (2H, s),  
6.95 (1H, d), 7.00 (1H, d),  
7.2-7.4 (2H, m), 8.16 (1H, d),  
8.26 (1H, d), 12.53 (1H, br, s)。

ンズイミダゾール

5-(2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-(2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ)ベンズイミダゾール540mgをエタノール8mlに溶解し、氷冷下1N、水酸化ナトリウム水溶液2mlを加え、室温で約2時間反応させる。反応終了後、反応液を中和後、減圧下濃縮し、塩酸性pH1-2で酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル相を水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮乾燥することにより、標記化合物390mgを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.78 (3H, s), 2.82 (3H, s),  
3.46 (2H, br, s), 4.29 (2H, s),  
5.01 (1H, m), 6.7-7.5  
(10H), 7.75 (2H, d)。

実施例49: 5-(2-アセチルアミノ-2-カルボキシエチル)-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイ

実施例50: 5-(2-アセチルアミノ-2-カルボキシエチル)-2-(2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ)ベンズイミダゾール

実施例47の化合物を実施例49と同様にアルカリで脱エステル化し、精製することにより、標記化合物を得る。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.78 (3H, s), 2.69 (6H, s),  
2.86-3.14 (2H, m), 4.42 (1H, m),  
4.62 (2H, s), 6.96-7.43 (3H),  
8.15 (1H, m), 12.46 (1H, m)。

実施例51: 5-(2-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

(a) 実施例42の化合物540mgを実施例48と同様に脱エステル化し、酢酸エチル抽出するこ

とにより5・〔2・カルボキシ・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール380mgを得る。

(b) (a)で得られた5・〔2・カルボキシ・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール265mgを乾燥したN,N・ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、氷冷下4・プロモメチル・5・メチル・2・オキソ・1,3・ジオキサール110mgおよび炭酸水素ナトリウム175mgを加え、同温で30分間攪拌後、さらに室温で一晩反応させる。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下留去する。得られた残渣にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)にて精製することにより、標記化合物240mgを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

4.36 (2H, ABq), 4.86 (2H, ABq), 5.07 (1H, m), 6.53 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.1-7.4 (5H), 7.39 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.66 (2H, d)。

実施例53: 5・〔2・アセチルアミノ・2・(5・メチル・2・オキソ・1,3・ジオキサール・4・イル)メトキシカルボニルエチル〕・2・〔(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.00 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.84 (2H, ABq), 4.91 (1H, m), 5.91 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.89 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 8.40 (1H, d)。

実施例54: 5・〔2・アセチルアミノ・2・(5・メチル・2・オキソ・1,3・ジオキサール

2.11 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.34 (2H, ABq), 3.91 (3H, s), 4.38 (2H, ABq), 4.84 (1H, d), 4.94 (1H, d), 5.08 (1H, q), 6.55 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.29 (1H, br. s), 7.38 (2H, d), 7.44 (1H, d), 7.66 (2H, d), 8.33 (1H, d)。

以下、実施例48~50の化合物を、実施例51(b)と同様に反応し、精製することにより、実施例52~54の標記化合物を得る。

実施例52: 5・〔2・(5・メチル・2・オキソ・1,3・ジオキサール・4・イル)メトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔2・(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ〕ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.07 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.33 (2H, m),

ル・4・イル)メトキシカルボニルエチル〕・2・〔2・(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ〕ベンズイミダゾール

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.99 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.96 (6H, s), 3.18 (2H, m), 4.39 (2H, q), 4.81 (2H, ABq), 4.91 (1H, m), 5.86 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.14-7.31 (5H), 7.50 (1H, dd)。

実施例55: 5・〔2・カルバモイル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3,5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール

5・〔2・カルバモイル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル〕・2・〔(3,5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ〕ベンズイミダゾール630mgを乾燥した塩化メチレン12mlに溶解し、-15℃で70% m・クロロ過安息香酸293mgを加え、同温で15分

同反応させる。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlを加え、析出物を回収し、水および塩化メチレンで洗浄後、乾燥することにより、標記化合物600mgを得る。

NMRスペクトルデータは、実施例18の化合物のスペクトルデータと一致していた。

以下、実施例30~33の化合物を実施例55と同様に反応させ、後処理することにより、実施例56~59の標記化合物を得る。

実施例56: 5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(13-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2.16・2.17(3H, s)、3.16(2H, dt)、4.65-4.82(3H, m)、4.88(2H, q)、7.07(1H, d)、7.11(1H, s)、7.29(1H, d)、7.48-7.53(3H, m)、7.61(1

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>:CD<sub>3</sub>OD=5:1) δ:

3.12(1H, q)、3.27(1H, q)、4.62-4.75(3H)、7.20-7.85(10H)、8.49(1H)。

実施例59: 5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-(2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>:CD<sub>3</sub>OD=5:1) δ:

2.55(6H)、3.09-3.16(1H)、3.28-3.33(1H)、4.72-4.79(3H)、6.95-7.60(7H)、7.45(2H, d)、7.84(2H, d)。

以下、実施例36~38の化合物を実施例55と同様に酸化反応し、反応終了後、反応液にジエチルエーテルを加え、得られる析出物を水および塩化メチレンで洗浄後、乾燥することにより、実施例60~62の標記化合物を得る。

H, s)、7.82(2H, d)、8.27(1H, m)、8.64(1H, d)、13.47(1H, br, s)。

実施例57: 5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(13-メチル-4-(2,2,3,3-テトラフルオロ-1-プロポキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2.18・2.20(3H, s)、3.17(2H, m)、4.62-4.81(5H, m)、6.64(1H, t)、7.05(1H, d)、7.10(1H, s)、7.25(1H, d)、7.46(2H, d)、7.50(1H, d)、7.59(1H, s)、7.83(2H, d)、8.25(1H, m)、8.61(1H, d)。

実施例58: 5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

実施例60: 5-(2-アセチルアミノ-2-カルバモイルエチル)-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.76(3H, s)、2.14(3H, s)、2.85(1H, q)、3.12(1H, q)、3.86(3H, s)、4.47(1H, m)、4.69(1H, d)、4.78(1H, d)、6.91-7.03(2H)、7.19(1H, d)、7.40-7.56(3H)、8.03(1H, d)、8.24(1H, d)。

実施例61: 5-(2-アセチルアミノ-2-カルバモイルエチル)-2-(2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.76(3H, s)、2.60(6H, s)、2.85(1H)、3.12(1H)、4.44-4.52(2H)、4.77(1H, d)。

7.00-8.10 (8H)。

実施例62: 5-(2-アセチルアミノ-2-カルバモイルエチル)-2-[(14-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.65 (3H), 1.74 (6H),  
2.85 (1H, m), 3.11 (1H, m),  
4.42-4.55 (3H), 4.58 (1H, d),  
4.68 (1H, d), 5.39 (1H, m),  
6.85-8.32 (8H)。

以下、実施例34-35、実施例39-41、  
実施例43-47および実施例51-54の化合物を  
実施例19と同様に酸化反応させ、後処理することにより、  
実施例63-76の標記化合物を得る。

実施例63: 5-(2-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズ

5.11 (1H, m), 6.99 (1H, m),  
7.19 (1H, d), 7.28 (2H, m),  
7.51 (2H, d), 7.58 (2H, m),  
7.87 (2H, d), 8.89 (1H, d),  
13.49 (1H, s)。

実施例65: 5-(2-アセチルアミノ-2-(N, N-ジ(n-プロピル)カルバモイル)エチル)-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

0.75 (6H), 1.25-1.55 (4H),  
1.77 (3H, s), 2.11 (3H, s),  
2.90 (1H, m), 2.96-3.20 (5H),  
3.84 (3H, s), 4.67-  
4.94 (3H), 6.95-8.35 (7H)。

実施例66: 5-(2-アセチルアミノ-2-(N, N-ジ(n-プロピル)カルバモイル)エチル)-2-[(2-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

イミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2.11-2.15 (3H, s), 2.83 (3H, s),  
2.98 (3H, s), 3.15 (2H, m),  
3.85 (3H, s), 4.72-4.73 (2H, ABq),  
5.11 (1H, m), 6.89-6.93 (1H, d),  
7.26-7.34 (1H, d), 7.51 (2H, d),  
7.55 (1H, br. s), 7.87 (2H, d),  
7.98-8.21 (1H, d), 8.90 (1H, dd)。

実施例64: 5-(2-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(2-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2.51-2.55 (6H, s), 2.83 (3H, s),  
2.99 (3H, s), 3.21 (2H, m),  
4.61 (2H, dq)。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

0.75 (6H), 1.22-1.52 (4H),  
1.77 (1.5H, s), 1.79 (1.5H, s),  
2.59 (6H), 2.90 (1H, m),  
2.95-3.10 (4H), 3.15 (1H, m),  
4.48 (1H, d), 4.76 (1H, d),  
4.90 (1H, m), 6.97-7.63 (7H),  
8.32 (1H, br. s)。

実施例67: 5-(2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(3, 5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMRスペクトルデータは、実施例17の化合物のスペクトルデータと一致していた。

実施例68: 5-(2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(13-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1. 18 (3H, t), 2. 17 (3H, s),  
3. 17-3. 52 (2H), 4. 11 (2H,  
q), 4. 65-4. 91 (3H), 7. 05  
(1H), 7. 25 (1H), 7. 50 (1H),  
7. 52 (2H, d), 7. 62 (1H),  
7. 83 (2H, d), 8. 27 (1H),  
8. 96 (1H, d)。

実施例69: 5-(2-エトキシカルボニル-  
2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-  
2-(2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジル  
スルフィニル)ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1. 30 (3H), 2. 60 (6H),  
3. 30-3. 45 (2H), 4. 22 (2H),  
4. 43 (1H, m), 4. 79 (1H, m),  
5. 10 (1H, m), 6. 63 (1H),  
6. 95-7. 70 (10H)。

実施例70: 5-(2-エトキシカルボニル-  
2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-

3. 86 (3H, s), 4. 06 (2H, q),  
4. 49 (1H, m), 4. 73 (2H, q),  
6. 95 (1H, d), 7. 1-7. 6 (3H,  
m), 8. 06-8. 24 (1H, d),  
8. 34 (1H, m), 13. 49 (1H, s)。

実施例72: 5-(2-アセチルアミノ-2-  
エトキシカルボニルエチル)-2-(2-(N,  
N-ジメチルアミノ)ベンジルスルフィニル)ベ  
ンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1. 31 (3H, t), 1. 80 (3H, s),  
2. 60 (6H, s), 3. 02 (1H, m),  
3. 13 (1H, dd), 4. 06 (2H, m),  
4. 45-4. 53 (2H, m), 4. 77 (1  
H, dd), 7. 03 (1H, t), 7. 10-  
7. 65 (6H, m), 8. 33 (1H, d),  
13. 48 (1H, br, s)。

実施例73: 5-(2-(5-メチル-2-オ  
キソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メトキ  
シカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)ア

2-((4-シクロプロピルメトキシ-2-ピリ  
ジル)メチルスルフィニル)ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

0. 26 (2H, m), 0. 55 (2H, m),  
1. 07-1. 20 (4H, m), 3. 17-  
3. 34 (2H, m), 3. 63-3. 77 (2  
H, m), 4. 12 (2H, q), 4. 56 (1  
H, dd), 4. 63-4. 72 (2H, m),  
6. 78 (1H, d), 6. 82 (1H, m),  
7. 23 (1H), 7. 52 (2H, dd),  
7. 62 (1H), 7. 80 (2H, dd),  
8. 27 (1H, m), 8. 93 (1H, d)。

実施例71: 5-(2-アセチルアミノ-2-  
エトキシカルボニル)-2-((3-メチル-4  
-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル)  
ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1. 10-1. 12 (3H, t), 1. 80  
(3H, s), 2. 13-2. 18 (3H, s),  
3. 0-3. 5 (2H, m), 3. 85-

ミノエチル)-2-((3-メチル-4-メトキ  
シ-2-ピリジル)メチルスルフィニル)ベンズ  
イミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2. 11 (3H, s), 2. 50 (3H, s),  
3. 25-3. 35 (2H), 4. 68-4. 8  
(3H), 4. 94-5. 05 (2H), 6. 9  
-8. 25 (5H), 7. 52 (2H, d),  
7. 83 (2H, d), 9. 01 (1H, d)。

実施例74: 5-(2-(5-メチル-2-オ  
キソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メトキ  
シカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)ア  
ミノエチル)-2-(2-(N,N-ジメチルア  
ミノ)ベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾー  
ル

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2. 13-2. 14 (3H, s), 2. 31  
(3H, s), 2. 58-2. 70 (3H, s),  
3. 2-3. 4 (2H, m), 4. 45 (1H,  
m), 4. 75 (1H, m), 5. 02 (3H,

m)、6.9-7.9 (7H)、7.51 (2H, d)、7.82 (2H, d)、8.99 (1H, m)。

実施例75: 5-(2-アセチルアミノ-2-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシカルボニルエチル)-2-((3-メチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル)ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.80・1.87 (3H, s)、2.10・2.11 (3H, s)、2.15・2.19 (3H, s)、3.10 (2H, m)、3.86 (3H, s)、4.53 (1H, m)、4.73・4.93 (2H, ABq)、4.96・5.04 (2H, s)、6.94・6.96 (1H, d)、7.15-7.90 (4H)、8.08・8.26 (1H, d)、8.42 (1H, dd)。

実施例76: 5-(2-アセチルアミノ-2-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシカルボニルエチル)-2-

4.69 (2H, dq)、7.10 (1H, d)、7.45 (4H, m)、7.72 (2H, d)、7.95 (1H, d)、8.17 (1H, s)、13.65 (1H, br. s)。

実施例78: 5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-((3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル)ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2.20 (3H, s)、3.15 (1H, q)、3.41 (1H, m)、4.25 (1H, m)、4.55 (1H, m)、4.79 (1H, m)、4.87 (2H, q)、6.96 (1H, d)、7.06 (1H, d)、7.35 (1H, d)、7.38 (1H, s)、7.45 (2H, d)、7.72 (2H, d)、7.86 (1H, d)、8.31 (1H, d)。

実施例79: 5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-((2-

(2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1.80・1.81 (3H, s)、2.12 (3H, s)、2.61・2.62 (6H, s)、3.10 (2H, m)、4.54 (1H, m)、4.62・4.92 (2H, q)、4.96・5.01 (2H, s)、7.0-7.9 (7H)、8.42 (1H, m)。

以下、実施例67~72の化合物を実施例12と同様に脱エステル化し、精製することにより実施例77~81の標記化合物を得る。

実施例77: 5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-((3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル)ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2.15・2.17 (3H, s)、2.19 (3H, s)、3.1-3.4 (2H, m)、3.66 (3H, s)、4.30 (1H, m)。

-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

2.60 (6H, s)、3.15-3.40 (2H)、4.22 (1H, m)、4.42 (1H, q)、4.68 (1H, q)、6.95-7.43 (6H)、7.45 (2H, d)、7.72 (2H, d)、7.83 (1H)。

実施例80: 5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-((4-シクロプロピルメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル)ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

0.25 (2H, m)、0.54 (2H, m)、1.14 (1H, m)、3.32 (2H, m)、3.71 (2H, m)、4.27 (1H, m)、4.56 (1H, dd)、4.64 (1H, dd)、6.77 (1H, s)、6.84 (1H, dd)、7.09 (1H, d)、7.43 (2H, m)、7.46 (2H, d)、7.72 (2H, d)。

7. 91 (1H, d)、8. 28 (1H, d)。

実施例81: 5-(2-アセチルアミノ-2-カルボキシエチル)-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1. 77・1. 78 (3H, s)、2. 16・2. 17 (3H, s)、2. 9-3. 6 (2H, m)、3. 86 (3H, s)、4. 15 (1H, m)、4. 62 (1H, d)、4. 77 (1H, dd)、6. 87-7. 44 (4H)、8. 25・8. 27 (1H, d)。

実施例82: 5-(2-アセチルアミノ-2-カルボキシエチル)-2-[2-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1. 77 (3H, s)、2. 62 (6H, s)、3. 11 (2H, dq)、4. 12 (1H, q)、4. 47 (1H, dd)、4. 74 (1H, dd)

100 mM塩化カリウム25 μlおよび25 mMアデノシン3リン酸50 μlを含むpH 7. 4の緩衝液300 μlを添加して37℃で15分間反応させ、ついで遊離してくる無機リン酸をJukka K. Heinonen らの方法 (Anal. Biochem. 113, 313-317, 1981) により比色定量 (390-420 nm) することにより求めた。酵素阻害率 (%) は5 mM塩化カリウムを加えた場合と加えない場合の無機リン酸の量の差を求め、これを被験化合物を添加しない対照実験の測定値における百分率で表示した。各種化合物について得られた阻害効果は第1表に示す通りであった。

7. 00-7. 46 (8H)。

C: 試験例

(I) H<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> - ATPase 阻害活性

ブク胃より調製したH<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> - ATPase (タンパク量: 10 μg) を用いて、この酵素10 μlを含む溶液195 μlに被験化合物5 μlを添加し、これを37℃で30分間反応させた後、反応液中のH<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> - ATPase の残存活性を測定することにより、被験化合物のH<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> - ATPase 阻害活性の試験を実施した。被験化合物は、予めジメチルスルホキシドに溶解したものをを用い、反応系における被験化合物の濃度が1 × 10<sup>-5</sup>モル濃度になるように加えた。また、酵素反応は、2 mMピペラジン・N, N'-ビス(2-エタンスルホン酸)を含むパイプス・トリス[2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-プロパンジオール]緩衝液(Pipes-Tris-buffer)中でpH 6. 1およびpH 7. 4にて行い、H<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> - ATPase の残存活性は、得られた反応液に25 mM塩化マグネシウム40 μl、

第 1 表

被験化合物	H <sup>+</sup> + K <sup>+</sup> - ATPase 阻害率 (%)	
	pH 7. 4	pH 6. 1
実施例21の化合物	94. 6	96. 6
実施例78の化合物	29. 4	85. 0
実施例79の化合物	33. 1	81. 6
実施例80の化合物	54. 6	99. 3
実施例81の化合物	60. 7	95. 0
実施例82の化合物	20. 4	60. 5
実施例73の化合物	78. 8	87. 8
実施例75の化合物	65. 8	90. 8
実施例18の化合物	13. 4	43. 1
実施例59の化合物	45. 8	80. 1
実施例63の化合物	89. 3	99. 1
実施例61の化合物	0	49. 1
実施例62の化合物	13. 9	84. 2
実施例65の化合物	78. 9	93. 0
オメブラゾール	55. 5	98. 2
NC-1300	90. 3	100

## (2) 水没拘束ストレス潰瘍に対する作用

Vistar系雄性ラット(7週齢にて日本チャールス・リバー株式会社より購入)を1週間の予備飼育ののち、体重約200gのものについて水没ストレス潰瘍抑制効果の実験を行なった。被験化合物を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に均一に懸濁し、10mg/kg、30mg/kgの投与量で経口投与した。

ストレスの負荷は、動物を18時間絶食させたのち拘束ゲージに収容し、20~22℃の水中に胸骨剣状突起まで没することにより行い、6時間の拘束水没ストレスを施した。被験化合物の投与は、各動物1回、拘束水没ストレス負荷1時間前とした。ストレス負荷後、動物はすべて頸椎脱臼により屠殺し、胃を摘出し、胃内に5%ホルマリン液5mlを注入した。固定した胃は、さらに5%ホルマリン液に約30分間浸し、その後大彎側にそって切開して胃潰瘍標本とした。標本に認められた点状および線状の潰瘍病変の長径をノギスで測定し、その和より潰瘍係数(Ulcer Index)を求め、

抑制効果を検討した。

0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液を経口投与した対照群と比較した結果、投与量10mg/kgで、実施例21、81、82の標記化合物を各々、 $\beta$ -サイクロデキストリンとモル比1:1で混合し調製した化合物を経口投与した群に於て、いずれも抑制効果が認められた。

出願人代理人 佐 藤 一 雄

第1頁の続き

⑤Int.Cl.<sup>9</sup>

// A 61 K 31/415  
31/44

識別記号

ACL

庁内整理番号

⑦発明者	平 沼	豊 一	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品研究所内
⑦発明者	鶴 岡	崇 士	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品研究所内
⑦発明者	平 野	文 也	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品研究所内
⑦発明者	湯 田	康 勝	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品研究所内
⑦発明者	西 尾	元 宏	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品研究所内
⑦発明者	町 並	智 也	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品研究所内
⑦発明者	柴 原	聖 至	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品研究所内
⑦発明者	井 上	重 治	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品研究所内